



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

PANRETINOFOTOCOAGULACIÓN CON LÁSER MICROPULSO EN RETINOPATÍA DIABÉTICA SEVERA Y PROLIFERANTE. ESTUDIO RETROSPECTIVO.

Francina Rocamora Horrach

Grado en Medicina

Facultad de Medicina

Año Académico 2021-22

PANRETINOFOTOCOAGULACIÓN CON LÁSER MICROPULSO EN RETINOPATÍA DIABÉTICA SEVERA Y PROLIFERANTE. ESTUDIO RETROSPECTIVO.

Francina Rocamora Horrach

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Medicina

Universitat de les Illes Balears

Año Académico 2021-22

Palabras clave del trabajo:

Retinopatía Diabética, Fotocoagulación láser, PASCAL

Nombre del Tutor / la Tutora del Trabajo Dr. José Luis Olea Vallejo

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor/a		Tutor/a	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

RESUMEN

Se evalúa la efectividad de la PRFC en una sesión con láser PASCAL en Retinopatía Diabética Proliferativa o No proliferativa severa con isquemia difusa.

Material y Métodos: Estudio observacional retrospectivo de pacientes diagnosticados de RDP y RDNP severa desde enero de 2012 a septiembre de 2016, en los que se ha aplicado una PRFC en una sesión con PASCAL, y un seguimiento de 5 años.

Resultados: La tasa de refotocoagulación en el primer año fue del 19 %, disminuyendo en los años siguientes, pero la tasa acumulada fue del 38,1 %. La Agudeza visual y grosor macular central se mantuvo estable en los 5 años y la incidencia de edema macula diabético bajo del 42,9 % al inicio al 9,6 % al 5º año.

Conclusiones: La PRFC con PASCAL en RDP y RDNP severa con isquemia, es una técnica con un alto porcentaje de retratamientos, pero mantiene la visión a largo plazo.

Palabras clave: Retinopatía Diabética, Fotocoagulación Láser, PASCAL

RESUM

S'avalua l'efectivitat de la PRFC en una sessió amb làser PASCAL a la Retinopatia Diabètica proliferativa o No proliferativa severa amb isquèmia difusa.

Material i Mètodes: Estudi observacional de pacients diagnosticats de RDP i RDNP severa des de gener de 2012 a setembre de 2016, als que s'ha aplicat una PRFC en una sola sessió amb PASCAL, i un seguiment de 5 anys.

Resultats: La taxa de refotocoagulació al primer any va ser del 19%, disminuint els anys següents, però la taxa acumulada va ser del 38,1%. L'agudesesa visual i el gruix macular central es va mantenir estable els 5 anys i la incidència d'edema macular diabètic va baixar del 42,9% a l'inici al 9,6% al cinquè any.

Conclusions: La PRFC amb PASCAL a la RDP i RDNP severa amb isquèmia, és una tècnica amb un alt percentatge de retractaments, però manté la visió a llarg termini.

Paraules clau: Retinopatia Diabètica, Fotocoagulació Làser, PASCAL

ABSTRACT

To evaluate the efficacy of the panretinal photocoagulation (PRFC) using pattern scan laser (PASCAL) in treating proliferative diabetic retinopathy (PDR) or severe nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) with diffuse ischemia.

Material and Methods: Retrospective observational study of patients diagnosed with PDR and severe NPDR from January of 2012 to September of 2016, in which PRFC has been applied in a single session with PASCAL, and a 5-year follow-up.

Results: The rephotocoagulation rate in the first year was 19%, decreasing in the following years, but the accumulated rate was 38.1%. Visual acuity and central macular thickness remained stable at 5 years and the incidence of diabetic macular edema decreased from 42.9% at baseline to 9.6% at the 5th year.

Conclusions: PRFC with PASCAL in PDR and severe NPDR with ischemia is a technique with a high percentage of retreatments, but it maintains long-term vision.

Keywords: Diabetic Retinopathy, Laser Photocoagulation, PASCAL

ABREVIACIONES

DM: Diabetes Mellitus

RD: Retinopatía diabética

RDP: Retinopatía diabética proliferativa

RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa

Anti-VEGF: Anti factor de crecimiento endotelial vascular

EMD: edema macular diabético

PRFC: panretinofotocoagulación

PASCAL: *Pattern Scan laser*

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

EPR: Epitelio pigmentario retiniano

AV: Agudeza visual

PIO: Presión intraocular

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

BVCA: Agudeza visual mejor corregida

HV: Hemorragia vítrea

Re-PRFC: Re-panretinofotocoagulación / Retratamiento

HTA: Hipertensión arterial

DLP: Dislipemia

IVP: Insuficiencia vascular periférica

IAM: Infarto agudo de miocardio

ACV: Accidente cerebrovascular

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

M: Mediana

DS: Desviación típica

HTO: Hipertensión ocular

FF: Fotocoagulación focal

OD: Ojo derecho

OI: Ojo izquierdo

AO: Ambos ojos

VPP + LAS: Vitrectomía de polo posterior + láser

VPP + Peel: Vitrectomía de polo posterior + *peeling*

MER: membrana epiretiniana

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

ERG: Electroretinograma

AF: Autofluorescencia

ÍNDICE

1. Resumen	pág. 3
2. Resum	pág. 4
3. Abstract	pág. 5
4. Abreviaciones	pág. 6
5. Índice	pág. 8
6. Objetivos e Introducción	pág. 9
7. Materiales y métodos	pág. 13
8. Resultados	pág. 17
9. Discusión	pág. 28
10. Bibliografía	pág. 33

OBJETIVOS

Evaluar la efectividad y complicaciones de la Panretinofotocoagulación con el láser micropulso en el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa y no proliferativa severa con isquemia difusa, a largo plazo.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica causada por múltiples factores: genéticos, ambientales y autoinmunes. Los trastornos metabólicos a largo plazo pueden conducir a enfermedades microvasculares y macrovasculares, complicaciones neurológicas, etc. (1). Según la literatura, 425 millones de personas en el mundo estaban afectadas con diabetes en un rango de edad de 20 a 79 años en 2017, y se espera que aumente a 629 millones en 2045 (1,2).

La retinopatía diabética (RD) es la principal complicación vascular retiniana de la DM, siendo una de las principales causas de discapacidad visual e incluso ceguera en la población en edad laboral (3,4). En el curso precoz de la enfermedad, los pacientes afectados de RD se encuentran generalmente asintomáticos y, si no se trata en los estadios avanzados, la visión puede verse gravemente afectada y progresar a ceguera. Además, esta entidad se asocia a mayor riesgo de complicaciones vasculares sistémicas. La RD amenaza gravemente la calidad de vida de los pacientes diabéticos y, al mismo tiempo, representa una carga económica elevada para la sociedad (1,3).

En la actualidad, la tasa de prevalencia mundial de RD es del 34,6 %, y en países desarrollados es cercana al 40,3 %. En 2015, aproximadamente 2,6 millones de

personas se vieron afectadas por la enfermedad, presentando una discapacidad visual importante. Estas cifras pueden ir aumentando progresivamente a lo largo de los años al igual que lo hace la propia diabetes (2).

La RD es una enfermedad progresiva que se puede dividir en dos tipos según su gravedad: no proliferativa y proliferativa. La RD no proliferativa (RDNP) se caracteriza por la proliferación de las células endoteliales de los capilares, el engrosamiento de la membrana basal y la pérdida selectiva de pericitos, lo que conduce a la formación de microaneurismas, manchas algodonosas, anomalías microvasculares intrarretinianas, exudados duros y gotas venosas, mientras que la RD proliferativa (RDP) se caracteriza por la aparición de neovascularización en el disco óptico o en otro lugar, hemorragias prerretinianas y vítreas (1,3).

Las estrategias de tratamiento actuales para la RD tienen como objetivo controlar las complicaciones microvasculares. Los tratamientos de los que disponemos son: los agentes farmacológicos intravítreos antiproliferativos como es el caso de los Anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth factor*), la fotocoagulación con láser, y la cirugía vítrea. En la última década, la terapia anti-VEGF se ha convertido en el tratamiento de primera línea en la RDP y el edema macular diabético (EMD). Sin embargo, el uso de anti-VEGF está limitado debido a la necesidad de inyecciones frecuentes, la carga económica y el cumplimiento deficiente por parte de los pacientes. Por eso la fotocoagulación con láser sigue jugando un papel importante en el tratamiento de la RDP y RDNP severa (5).

La Panretinofotocoagulación (PRFC) fue introducida en 1976 como un tratamiento efectivo para disminuir el riesgo de pérdida severa de visión en pacientes con RDP. Este tratamiento no está exento de efectos secundarios, como la pérdida de visión central, disminución concéntrica del campo visual, mala adaptación a la oscuridad y pérdida de acomodación (4). Según Doft y Blankenship, el desprendimiento de retina exudativo o el desprendimiento coroideo ocurren con mayor frecuencia en los tratamientos en una sola sesión de láser, en comparación con el tratamiento en múltiples sesiones(6). Es por ello que se han ido desarrollando varios láseres de características diferentes, con el

fin de obtener un láser con los mínimos efectos adversos posibles, una mayor eficacia y menor dolor.

Lo que diferencia los tipos de láser existentes son la longitud de onda y el medio de administración que repercute en la lesión sobre la retina.

En el caso del láser convencional, se produce una quemadura clásica que afecta a todas las capas de la retina. Las quemaduras en la PRFC tienen un tamaño entre 100 y 500 micras y una duración de pulso de unos 100-200 ms. En cambio, el láser PASCAL (*Pattern Scan Laser*) produce una lesión más localizada y limitada a unas pocas capas de la retina, sin afectar apenas a la coroides. Este tipo de láser micropulso puede administrarse con distintas longitudes de onda: 532 nm (verde), 570 nm (amarillo) y 1070 nm (infrarrojo), con un tiempo de exposición de 0,05-0,2 segundos, pudiendo impactar en 56 puntos en menos de 0,6 segundos, y realizando múltiples quemaduras en una secuencia rápida.

Fue aceptado e introducido para el tratamiento de la PRFC en 2005 por la FDA. Gracias a la disminución en la duración del pulso (< 20 ms), el daño inducido se limita el epitelio pigmentario retiniano (EPR) y a los fotorreceptores, sin afectar a la retina interna o coroides. (4,7,8)

Las diferentes características del láser nos llevan a mejorar los protocolos terapéuticos ya que el uso del láser PASCAL permite acortar el tiempo de la PRFC. Ahora bien, la eficiencia clínica, la seguridad y el dolor durante la fotocoagulación según el tipo de láser ha sido tema de estudio durante muchos años. En un artículo publicado en 2019 por Nemcansky J et al. se evaluaron todos los parámetros previamente mencionados, comparando la PRFC mediante un sistema láser PASCAL administrado en una sola sesión en comparación con múltiples sesiones de láser convencional en pacientes con RD. Los resultados de este estudio evidenciaron menor dolor cuando se trató mediante PRFC con láser PASCAL, aunque sin diferencias estadísticamente significativas en términos de eficacia funcional, anatómica y clínica entre los dos tipos de láser (9).

En estudios previos el láser PASCAL no tiene un mayor efecto sobre la evolución de la RDP a largo plazo comparado con el láser clásico, aunque sí presenta una mejor tolerancia por el paciente (7,10). No se dispone de datos concluyentes en relación a la eficacia a corto y a largo plazo, la seguridad o el grado de dolor de estos tratamientos. En este estudio se evalúa la eficacia y las complicaciones a largo plazo del láser PASCAL en una sola sesión.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo un estudio observacional retrospectivo basado en una cohorte de pacientes diagnosticados de RDP y RDNP severa desde enero de 2012 a septiembre de 2016 en el Hospital Universitario Son Espases de Palma de Mallorca, con un seguimiento igual o superior a 5 años. Todos los pacientes incluidos en el estudio debían cumplir una serie de criterios de inclusión además de no presentar ningún criterio de exclusión.

Los criterios de inclusión fueron:

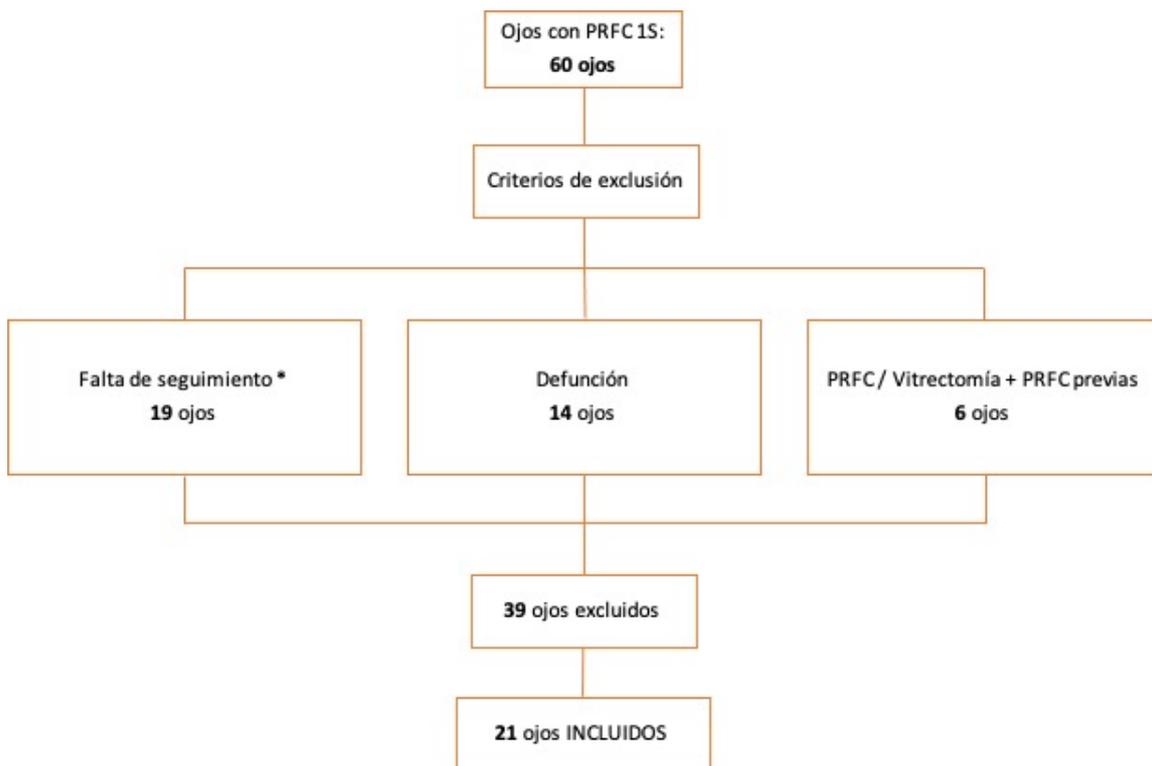
- Pacientes diagnosticados de retinopatía diabética proliferativa o retinopatía diabética no proliferativa severa con isquemia difusa en la angiofluoresceingrafía.
- Edad superior a 18 años.
- Seguimiento documentado de igual o superior a 5 años.

Los criterios de exclusión incluyen:

- Fotocoagulación previa.
- Vitrectomía con PFRC previa.
- Falta de cumplimiento de las revisiones por el paciente.
- Opacidad de medios, que impida la correcta visualización y seguimiento de la retina.
- Afectación sistémica grave que impide un correcto seguimiento a largo plazo.

Todos ellos recibieron la PRFC con láser de micropulso (*Green laser*, 532 nm, *Quantel SupraScan®*) en una sola sesión, bajo anestesia peribulbar en las consultas externas del propio servicio.

Del total de 60 ojos a los que se les realizó la técnica, solo 21 ojos de 13 pacientes pudieron incluirse en el estudio (**Fig. 1**).



* Falta de seguimiento: pérdida del paciente, no acuden a visitas, traslados a otras comunidades, paran la PRFC por dolor (1)

Fig. 1. Diagrama de los ojos incluidos en el estudio, aplicando los criterios de exclusión e inclusión.

Todos los detalles relativos al procedimiento y las complicaciones fueron documentadas en sus historias clínicas. Se efectuó una exploración visual completa mediante la toma de la agudeza visual (AV), presión intraocular (PIO), exploración del polo anterior mediante lámpara de hendidura, exploración del polo posterior mediante biomicroscopía óptica, retinografía, midriasis, angiofluoresceingrafía y OCT (Tomografía de Coherencia Óptica) macular previas a PRFC y en todas las exploraciones de seguimiento.

El objetivo principal es la necesidad de nuevo tratamiento con láser, por falta de eficacia de una sola sesión. Los objetivos secundarios fueron la evolución de la agudeza visual mejor corregida (BVCA), la OCT, la retinografía y las complicaciones no neovasculares.

Técnica de la PRFC

Previamente a la administración del láser, en algunos pacientes, se procedió a la inyección intravítrea de Bevacizumab, Ranibizumab o Pegaptanib sódico en el mes previo a la realización de la PRFC. Estas inyecciones se indicaron en aquellos pacientes que presentaban una neovascularización activa o edema macular previo.

En primer lugar, se efectuó una midriasis farmacológica mediante la instilación de 1 gota de fenilefrina al 10% y 1 gota de ciclopéjico al 1% cada 15 minutos, repitiéndose el proceso hasta 3 veces, si era necesario, obteniéndose una midriasis máxima.

La anestesia peribulbar se realizó usando 9 cc de mepivacaína al 2% y 1 cc de bicarbonato. Se infiltró 1 cc transeptal, en la unión del tercio externo del párpado con los dos tercios internos, guiándonos por el reborde orbitario. Con una aguja de anestesia peribulbar de 23 G, se inyectaron 4 cc en el ápex orbitario a través de la zona anestesiada, y 2 cc en el ángulo superior interno de la órbita, a 2,5 cm del reborde orbitario. Se realizó una oclusión semicompresiva y se esperaron 10 min para la correcta anestesia de la zona.

Después se procedió a la administración del láser (532 nm, *Quantel suprascan*®), con la lente *Volk Superquad 160*, se empleó un patrón de 5x5, aumentando la intensidad hasta que aparecía un blanqueamiento visible. Se efectuó la fotocoagulación con un diámetro entre impactos, el tamaño empleado fue de 100 µm, teniendo en cuenta el factor de aumento de 1,9 de la lente utilizada. El pulso fue de 0,10 a 0,20 segundos, rellenando el espacio comprendido entre la salida de las vorticosas y las arcadas temporales superior e inferior y papila, aproximándose a la fovea a una distancia superior a la distancia equivalente fovea-papila.

Se efectuó seguimiento a la semana, entre 1-3 meses, entre el 6º y 9º mes y posteriormente en la exploración más próxima al año y a los 2, 3, 4 y 5 años.

En cada una de ellas se registraron: la agudeza visual, PIO, retinografía y OCT macular, registrándose las complicaciones oftálmicas en ese período de tiempo, relacionadas o no con el proceso de su RD. Se registró la incidencia de hemorragia vítrea (HV), edema macular, cirugías concomitantes, necesidad de anti-VEGF, necesidad de fotocoagulación macular y necesidad de refotocoagulación (re-PRFC).

Análisis estadístico

Se efectuó una estadística descriptiva, utilizando una tabla Excel de Microsoft Office y un programa SPSS 24. Para las variables continuas se definieron características numéricas (media aritmética, mediana, desviación estándar, valor máximo y mínimo). Las variables nominales (sexo, tipo diabetes, presencia de Hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP), patología nefrológica, neurológica, procesos de insuficiencia vascular periférica (IVP), Infarto agudo de miocardio (IAM), Accidente cerebrovascular (ACV), tipo de tratamiento, etc.) se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v 23. Se efectuó el test de Shapiro-Wilk para pruebas de normalidad, y el test de Wilcoxon para comparar las medias (no paramétricas, variables relacionadas). El nivel de significación estadística requerido fue $\geq 0,05$.

RESULTADOS

Como se expone en la **figura 1**, 60 ojos fueron tratados mediante PRFC en una sola sesión. De estos 60 ojos, tan solo 21 cumplían todos los criterios de inclusión.

Se estudiaron 21 ojos de 13 pacientes entre enero de 2012 y septiembre de 2016. Las visitas de estudio incluyeron revisión a la semana, en 1-3 meses, 6-9 meses y posteriormente en la exploración más próxima al año y a los 2, 3, 4 y 5 años. Los 21 ojos fueron analizados y fueron tratados mediante PRFC en una sola sesión. Las características basales de los 13 pacientes se describen en la **Tabla 1**.

Características demográficas de los pacientes

La edad media de nuestros pacientes fue de 58 años (M 59 años, DS 14,33 años). La media de hemoglobina A1c fue de 8,9 % (M 8,6 %, DS 2,5). La HTA estaba presente en 11 pacientes (84,6%). En el caso de la DLP, tan solo un paciente no presentó alteración, por lo que el porcentaje de pacientes con trastorno lipídico fue del 92,3%. En cuanto a la afectación microvascular asociada a la diabetes mellitus, 4 pacientes tuvieron afectación nefrológica (30,7%), en cambio, ninguno de ellos presentó afectación neurológica. En el caso de la afectación macrovascular, en forma de IVP, 4 pacientes se vieron afectados (30,7%). Para finalizar el análisis de los datos demográficos, 3 pacientes padecieron un IAM (23,2%) y tan solo 1 de ellos presentó ACV (7,7%).

Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes estudiados

#	Sexo / Edad / Ojos	HbA1c (%)	DM	HTA	DLP	Afectación Nefrológica	IVP	IAMI
1	V / 70 / AO	7,5	DM2 IP	SI	SI	NO	SI	SI
2	V / 71 / AO	8,6	DM2 IP	NO	SI	NO	NO	SI
3	M / 21 / AO	7,9	DM1	SI	SI	SI	NO	NO
4	V / 52 / AO	5,4	DM2 NIP	SI	SI	NO	NO	NO
5	V / 72 / OI	10,4	DM2 IP	SI	SI	NO	NO	SI
6	V / 47 / OI	11	DM1 IP	SI	SI	SI	SI	NO
7	V / 65 / AO	8,9	DM2 NIP	SI	SI	NO	SI	NO
8	V / 52 / AO	14,2	DM2 NIP	SI	SI	SI	SI	NO
9	V / 70 / OI	6	DM2 NIP	SI	SI	SI	NO	NO
10	V / 59 / OD	9,1	DM2 IP	SI	SI	NO	NO	NO
11	V / 49 / AO	6,9	DM2 IP	SI	SI	NO	NO	NO
12	M / 58 / AO	12,2	DM2 IP	NO	NO	NO	NO	NO
13	M / 69 / OI	7,8	DM2 IP	SI	SI	NO	NO	NO

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio. V: Varón. M: Mujer. OI: Ojo izquierdo. OD: Ojo derecho. AO: Ambos ojos. DM2 IP: Diabetes mellitus tipo 2 insulino dependiente. DM2 NIP: Diabetes mellitus tipo 2 no insulino dependiente. DM1: Diabetes mellitus tipo 1. HTA: Hipertensión arterial. DLP: dislipemia. IVP: Insuficiencia vascular periférica. IAM: Infarto agudo de miocardio.

Características oftalmológicas generales

En la valoración de las características oftalmológicas de los pacientes, representadas en la **Tabla 2**, todos los pacientes eran fáquicos, aunque 15 ojos (71,4%) presentaban cataratas incipientes. En cuanto a la presencia de glaucoma como patología asociada en los ojos estudiados, 2 ojos del mismo paciente estaban afectados de glaucoma de ángulo abierto (9,5%) y 1 ojo tenía glaucoma de ángulo cerrado (4,7%). Ninguno de ellos presentaba rubeosis. Finalmente evaluamos la realización de fotocoagulación focal previa, presente en dos ojos.

Tabla 2. Características oftalmológicas generales

#	Ojos	Catarata	HTO/ Glaucoma	FF
1	OD	SI ++	NO	0
	OI	SI ++	NO	0
2	OD	SI++	SI GAA	0
	OI	SI++	SI GAA	0
3	OD	NO	NO	0
	OI	NO	NO	0
4	OD	SI +/-++	NO	0
	OI	SI +/-++	NO	0
5	OI	SI ++	NO	0
6	OI	SI +	NO	0
7	OD	SI +	NO	0
	OI	SI +	NO	0
8	OD	SI +	NO	0
	OI	SI +	NO	0
9	OI	SI +	SI GAE	2
10	OD	SI +/-++	NO	2
11	OD	NO	NO	0
	OI	NO	NO	0
12	OD	NO	NO	0
	OI	NO	NO	0
13	OI	SI +/-++	NO	0

Tabla 2. Características oftalmológicas generales. HTO: Hipertensión ocular. GAA: glaucoma ángulo abierto. GAE: Glaucoma ángulo estrecho. FF: fotocoagulación focal.

Características de la RD y otros hallazgos

En nuestro estudio se evaluó la efectividad del tratamiento en 8 ojos con RDNP severa (38,1%) y 13 con RDP (61,9%). En 3 ojos se detectó HV, representando el 14.3% del total de ojos. Al evaluar la presencia de edema macular previamente al tratamiento, 9 de los ojos (42,9%) manifestaban edema y en 12 de ellos no se tuvo evidencia de edema previo (57,1%). Finalmente se tuvo en cuenta el tratamiento previo mediante inyecciones intravítreas, 3 ojos (14,28%) fueron tratados con anti-VEGF. (**Tabla 3**).

Tabla 3. Características de la Retinopatía Diabética, presencia de Edema Macular y Tratamientos previos.

#	Ojos	Tipo RD	Edema macular	AntiVEGF previo
1	OD	RDNP	SI	NO
	OI	RDNP	SI	NO
2	OD	RDP	SI	NO
	OI	RDP	NO	SI
3	OD	RDNP	SI	NO
	OI	RDP	SI	SI
4	OD	RDP	NO	NO
	OI	RDP + HV	NO	NO
5	OI	RDNP	NO	NO
6	OI	RDP + HV	NO	SI
7	OD	RDP	NO	NO
	OI	RDNP	SI	NO
8	OD	RDNP	NO	NO
	OI	RDNP	NO	NO
9	OI	RDP	NO	NO
10	OD	RDNP	NO	NO
11	OD	RDP	SI	NO
	OI	RDP	SI	NO
12	OD	RDP + HV	NO	NO
	OI	RDP	NO	NO
13	OI	RDP	SI	NO

Tabla 3. Características de la retinopatía diabética, presencia de edema macular y tratamientos previos. RDP: Retinopatía diabética proliferativa. RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa. HV: hemorragia vítrea.

Características de la PRFC

Se aplicó PRFC en una sola sesión a 9 ojos derechos (42,9 %) y 12 ojos izquierdos (57,1%). Previo a la PRFC, 13 ojos (61,9%) fueron tratados mediante inyecciones anti-VEGF (11 Bevacizumab, 1 Pegaptanib Sódico y 1 Ranibizumab). El número de impactos láser en los ojos individuales en el tratamiento con el método PASCAL (*Green laser, 532 nm, Quantel suprascan®*) fue registrada en 20 pacientes, con una media de 7073,8 impactos (M: 6422, DS: 2320).

Resultados y complicaciones del seguimiento durante 5 años

Tal como se explica en la **Tabla 4**, la variable medida para poder evaluar la eficacia del tratamiento es la tasa de re-PRFC, también se evalúan la AV y el grosor de la mácula en la OCT. Por último, se registraron las complicaciones que se dieron entre las diferentes revisiones.

En primer lugar, se midieron las variables pretratamiento, es decir, las características basales de los ojos de los pacientes. La AV previa al tratamiento tuvo una media de 0,64 (M: 0,6, DS: 0,203) y la media del grosor de la mácula mediante OCT fue de 286,61 μm (M: 254 μm , DS: 138,53 μm). En la visita de seguimiento más próxima a la primera y segunda semana post PRFC se media la AV, con una media de 0,6 (M: 0,6, DS: 0,207) y grosor de la mácula en la OCT de 271,55 μm (M: 263 μm , DS: 81,1 μm). En la visita tras 1-3 meses post PRFC, la media de AV fue de 0,63 (M: 0,6, DS: 0,261) y grosor macular medido en OCT fue de 322 μm (M: 264 μm , DS: 190,5 μm). En la visita de seguimiento a los 6-9 meses post PRFC, la media de AV fue de 0,61 (M: 0,6, DS: 0,297) y grosor macular medido en OCT fue de 283,4 μm (M: 250 μm , DS: 110,42 μm). En ningún caso hubo diferencias significativas desde el punto de vista estadístico.

Las complicaciones más relevantes dentro de los primeros 9 meses post PRFC incluyeron el desarrollo de edema macular difuso en 6 ojos (28,6%), hemorragia vítrea en 5 ojos (23,8%), se necesitó realizar inyecciones con Anti-VEGF en 4 ojos (19%) y finalmente realizar fotocoagulación focal en 2 ojos (9,5%).

Siguiendo con los resultados, en la revisión del año, la AV media tomada a los pacientes fue de 0,68 (M: 0,7, DS: 0,216) y grosor macular fue de 276,8 μm (M: 257.5 μm , DS: 95 μm). Las complicaciones dentro del primer año post tratamiento incluyeron el desarrollo de edema macular difuso en 9 ojos (42,9%), presencia de HV en 5 ojos (23,8%), la necesidad de re-PRFC en 3 ojos, que sumado al paciente que requirió cirugía de vitrectomía de polo posterior más láser (VPP+LAS), sería un total de 4 re-PRFC (19%), la necesidad de realizar inyecciones con Anti-VEGF en 11 ojos (152,4%) y finalmente realizar fotocoagulación focal en 2 ojos (9,5%).

En la revisión de la fecha más próxima a los 2 años nos encontramos con una media de AV de 0,65 (M: 0,6, DS: 0,27) y grosor macular de 279,24 μm (M: 258 μm , DS: 109,52 μm). Las complicaciones dentro del segundo año post tratamiento incluyeron el desarrollo de edema macular difuso en 7 ojos (33,3%), presencia de HV en 5 ojos (23,8%), la necesidad de re-PRFC en 1 ojo, que sumado al paciente que requirió cirugía de vitrectomía más láser (VPP+LAS), sería un total de 2 re-PRFC (9,6%), la necesidad de realizar inyecciones con Anti-VEGF a 7 ojos (33,3%) y finalmente realizar fotocoagulación focal en 2 ojos (9,5%).

A los 3 años post tratamiento, la media de AV fue de 0,57 (M: 0,6, DS: 0,27) y grosor macular fue de 273,6 μm (M: 241 μm , DS: 126 μm). Las complicaciones dentro del tercer año post tratamiento incluyeron el desarrollo de edema macular difuso en 2 ojos (11,1%), necesidad de re-PRFC en 1 ojo (5,5%) y la necesidad de realizar inyecciones con Anti-VEGF en 3 ojos (16,7%%).

En la revisión a los 4 años, la media de AV fue de 0,61 (M: 0,7, DS: 0,24) y grosor macular fue de 263,28 μm (M: 240 μm , DS: 121 μm). Las complicaciones dentro del tercer año post tratamiento incluyeron el desarrollo de edema macular difuso en 2 ojos (9,6%), presencia de HV en 1 ojo (4,8%), la necesidad de re-PRFC en 1 ojo (4,8%), aplicación de inyecciones con Anti-VEGF en 4 ojos (19%) y finalmente la necesidad de realizar una vitrectomía más *peeling* en 1 ojo por membrana epiretiniana (4,8%).

Finalmente, en la revisión a los 5 años, la toma de AV tuvo una media de 0,56 (M: 0,5, DS: 0,27) y grosor macular de 266,5 μm (M: 231 μm , DS: 118,13 μm). Las complicaciones dentro del quinto año post tratamiento incluyeron el desarrollo de edema macular difuso en 3 ojos (14,3%), presencia de HV en 1 ojo (4,8%), necesidad de re-PRFC en 2 ojos (9,6%) y la aplicación de inyecciones con Anti-VEGF en 4 ojos (19%).

Además de todas las complicaciones derivadas de la PRFC en una sola sesión, se registraron otras cirugías y patologías a lo largo de los 5 años de seguimiento. De entre todos los ojos estudiados, se llevaron a cabo 9 cirugías de catarata (42,85%) y otros 3 ojos (14,21%) persisten aun en lista de espera quirúrgica por la misma razón. Durante el tiempo de seguimiento, un total de 5 ojos (23,8%) desarrollaron una membrana epiretiniana (MER).

A nivel sistémico, se produjo un ACV en un paciente, con ambos ojos incluidos en el estudio que falleció tras de haber completado los 5 años de seguimiento.

Tabla 4. Valores de la agudeza visual, OCT y complicaciones durante el tratamiento.

#	Ojos	Pre tratamiento		1-2 semanas		1-3 meses		6-9 meses		Complicaciones y otros tratamientos en los 9 meses de tratamiento						1 año							
		AV	OCT	AV	OCT	AV	OCT	AV	OCT	EMD	HV	Re PRFC	Anti VEGF	FF	Cirugía (C/VIT)	AV	OCT	EMD	HV	Re PRFC	Anti VEGF	FF	Cirugía (C/VIT)
1	OD	0,6	303	0,6	299	0,4	307	0,5	307						0,5	234							
	OI	0,6	236	0,5	228	0,6	228	0,5	240					SI	0,5	303							
2	OD	0,9	246			1	214	0,16	218	SI	SI				0,7	199							
	OI	0,4	525	0,3	542	0,5	528	0,1			SI				0,5	579	SI			SI			
3	OD	0,3	799	0,3	235	0,05	1074	0,6	497	SI					0,6	152	SI			SI			
	OI	0,5	136	0,4	156	0,6	239	0,7	164	SI					0,6	213	SI			SI			
4	OD	0,8	199	0,7	198	0,7	197	1	200						0,9	217	SI			SI			
	OI	0,8	205			0,9	209	0,9	190				SI		0,7	192							
5	OI	0,6	274	0,6	278	0,7	273	0,5	294						0,7	292							
6	OI	0,9	196	0,9	196	0,9	198	0,9	206		SI		SI		0,8	211		SI	SI	SI			
7	OD	0,7	238	0,7	257	0,5	295	0,9	249	SI			SI		0,8	247	SI			SI			VPP+ LAS
	OI	0,7	280	0,7	265	0,8	279	0,5	255						0,5	275		SI	SI				
8	OD	0,5	304	0,6	308	0,4	417	0,4	271	SI	SI		SI		0,4	318	SI	SI		SI			
	OI	0,4	254	0,5	269	0,3	402	0,2	639						0,3	435	SI			SI			
9	OI	1	237	1	239	1	263	1	251						1	255							
10	OD	0,9	223	1	246	0,9	243	1	245						1	260	SI			SI		SI	
11	OD	0,4	271	0,4	275	0,3	262	0,4	249									SI	SI	SI			
	OI	0,9	246			1	243	1	246		SI				1	235		SI	SI	SI			
12	OD	0,5	270	0,6	283	0,6	274	0,6	288						0,8	282							
	OI	0,5	256	0,6	261	0,6	264	0,8	278						0,9	279							
13	OI	0,6	321	0,5	353	0,6	353	0,3	381	SI			SI		0,4	358	SI					SI	

#	Ojos	AV	2 años							3 años							4 años							5 años													
			OCT	EMD	HV	Re PRFC	Anti VEGF	FF	Cirurgia (C/MT)	AV	OCT	EMD	HV	Re PRFC	Anti VEGF	FF	Cirurgia (C/MT)	AV	OCT	EMD	HV	Re PRFC	Anti VEGF	FF	Cirurgia (C/MT)	AV	OCT	EMD	HV	Re PRFC	Anti VEGF	FF	Cirurgia (C/MT)				
1	OD	0,6	294						0,8	282							0,8	280							0,7												
	OI	0,7	227						0,6	217							0,8	196							0,8												
2	OD	0,9	192	SI					0,8	203							0,7	196							0,5	208											
	OI	0,9	304		SI	SI	SI		0,3	241							0,3	229	SI		SI																
3	OD	0,6	154	SI				SI	0,4	155	SI						0,5	148	SI		SI				0,3	171	SI										
	OI	0,6	164	SI				SI	0,6	168	SI			SI			0,8	169	SI		SI				0,7	178	SI										
4	OD	0,7	220						1	192							0,7	199							0,9	208											
	OI	0,9	184						0,7	234							0,8	191							0,7	203											
5	OI	0,6	278						0,6	278							1	283							1	260											
6	OI	1	186			SI			1	191							0,9	118							1	217											
7	OD	1	249						0,7	241							0,7	239							0,7	242											
	OI	0,4	260						0,5	252							0,4	248							0,4	243											
8	OD	0,2	402	SI	SI	SI	SI	SI	0,5	284							0,4	254							0,2	222											
	OI	0,2	626	SI					0,01	703			SI	Anti+ Ozu			0,2	685			SI	Anti+ Ozu			0,16	683											
9	OI	0,9	233														0,9	226							0,7	220											
10	OD	0,2	403	SI				SI	0,5	428							0,5	466							0,3	453											
11	OD	0,3	258			SI			0,1	240							0,4	240							0,5	231											
	OI	1	244			SI			0,8	249							0,9	241							0,9	241											
12	OD	0,6	280														0,3	278							0,4	275											
	OI	0,9	276														0,4	317							0,3	312	SI										
13	OI	0,5	430	SI				SI	0,4	367							0,6	326							0,5	284											

Tabla 4. Valores de la agudeza visual, OCT y complicaciones durante el tratamiento. AV: agudeza visual. EMD: edema macular difuso. HV: hemorragia vítrea. FF: fotocoagulación focal. Cirugía (C/VIT): cirugía cataratas o vitrectomía. VPP + LAS: vitrectomía de polo posterior + láser. VPP + *peel*: vitrectomía de polo posterior + *peel*

Complicaciones acumuladas a los 5 años

Por último, en la **Tabla 5** podemos observar la incidencia acumulada de complicaciones totales durante los 5 años de seguimiento post PRFC. De los 21 ojos, 11 de ellos (53,4%) presentaron edema macular difuso, 6 (28,6%) sufrieron HV, 8 (38,1%) precisaron más sesiones de PRFC y en otros 13 (61,9%) se asoció tratamiento con anti-VEGF intravítreo para controlar su RD. Se necesitó realizar fotocoagulación focal en 2 ojos (9,5%).

Por último, se requirió vitrectomía en tres ojos; en dos de ellos afectados de HV se asoció a láser, y en el tercer caso, se asoció un *peeling* retiniano debido a la presencia de MER.

Tabla 5. Complicaciones acumuladas en los 5 años de seguimiento

#	Ojos	EMD	HV	Re PRFC	Anti VEGF	FF	Cirugía (C/VIT)
1	OD	SI					
	OI	SI					
2	OD						
	OI		SI		SI		
3	OD	SI			SI		
	OI	SI			SI		
4	OD	SI			SI		
	OI				SI		
5	OI						
6	OI		SI	SI	SI		
7	OD	SI			SI		
	OI		SI	SI			VPP+LAS
8	OD	SI	SI	SI	SI		VPP+LAS
	OI	SI		SI	SI		VPP+Peel
9	OI						
10	OD	SI			SI	SI	
11	OD		SI	SI	SI		
	OI		SI	SI	SI		
12	OD			SI			
	OI	SI		SI	SI		
13	OI	SI				SI	
		11 (52,4%)	6 (28,6%)	8 (38,1%)	13 (61,9%)	2 (9,6%)	3 (14,3%)

Tabla 5. Incidencia acumulada de complicaciones en 5 años de seguimiento. EMD: edema macular difuso. HV: hemorragia vítrea. Re-PRFC: Necesidad de retratamiento. FF: fotocoagulación focal. Cirugía (C/VIT): cirugía cataratas o vitrectomía. VPP + LAS: vitrectomía de polo posterior + láser. VPP + peel: vitrectomía de polo posterior + peel

DISCUSIÓN

Las características del control de la diabetes y los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que definían nuestra población fueron: once presentaron HTA (84,3%), doce tenían DLP (92,3%) y el control glucémico medido por la HbA1c era de 8,9 % demostrando un mal control.

En cuanto a enfermedades vasculares asociadas: 4 tuvieron nefropatía diabética, otros 4 insuficiencia vascular periférica, 3 tuvieron un IAM y otro tuvo un ACV que derivó en su muerte. A parte de este, otro paciente murió por causas no relacionadas con su diabetes. Todo ello hace que el seguimiento de 5 años en este tipo de paciente pluripatológico sea difícil, por lo que no se encuentra en la bibliografía un seguimiento tan largo de estos pacientes, de hecho, de 60 ojos a los que se les realizó PRFC en una sesión, tan solo llegaron a los 5 años de seguimiento 21 ojos.

Casualmente en nuestra serie, ninguno de los pacientes estaba operado de cataratas al inicio del estudio, sin embargo, al finalizar el estudio, 9 ojos ya habían sido intervenidos de cataratas y otros 3 se encontraban en lista de espera quirúrgica. Este dato hay que tenerlo en cuenta a la hora de la evaluación final de la AV ya que puede influir como un factor de mejora de la misma. En 9 de los 21 ojos encontramos un edema macular diabético asociado a la RD, que junto con la catarata influía en el resultado visual final, no obstante, nuestro objetivo principal no era la visión como tal, sino la necesidad de más fotocoagulación, que mostraba la eficacia de la técnica. La agudeza visual inicial media fue de 0,63 manteniéndose hasta los 5 años, con un valor de 0,56, es decir, se mantuvo una buena visión durante el seguimiento. El edema macular, que también influye en la visión final, tuvo una tasa inicialmente alta (42,8%), pero fue bajando, siendo del 14,3% a los 5 años, aun así, el grosor central medio se mantuvo estable (286,6 μ al inicio y 266,5 μ al final). La incidencia de edema macular fue baja después del primer año.

Previo al tratamiento con PRFC, 13 ojos fueron tratados mediante inyecciones anti-VEGF. La combinación de anti-VEGF previo y la PRFC ha sido evaluada en varios estudios. En el artículo publicado por Barroso R et al. (11) se compara a pacientes tratados mediante el patrón de láser descrito en el estudio ETDRS asociado a Ranibizumab (Anti-VEGF), pacientes tratados mediante PASCAL asociado a Ranibizumab y pacientes tratados únicamente con Ranibizumab. Se concluyó que la inyección intravítrea sola o asociada a láser tienen resultados similares en cuanto a la AV, grosor macular y neovascularización. Hamed N et al.(12) tiene resultados similares cuando combinan PRFC con anti-VEGF, sin menor incidencia de edema macular o cambios en la AV, sin embargo, sí obtiene mejores resultados en el grupo que combina los tres tratamientos (PRFC, inyección intravítrea y FF), debido a una reducción significativa del edema macular a los 6 meses de seguimiento ($p= 0,0119$).

La efectividad de la PRFC la hemos objetivado como progresión de la neovascularización por la necesidad de retratamiento. El 38,1% de los pacientes necesitaron re-PRFC a lo largo del seguimiento de 5 años (porcentaje acumulado) e indica una alta tasa de tratamientos complementarios, siendo la mayoría de ellos en el primer año, que la precisaron un 19%, después ya fueron disminuyendo: 9,6% en el segundo año, 5,5% en el 3º, 4,86% en el 4º y 9,6% en el 5º. Datos similares se describieron en la cohorte publicada por Muqit M et al.(13), donde se aplicó PRFC en las áreas de isquemia en pacientes con RDP y se obtuvo una tasa de regresión del 76% y en 10 ojos (35%) se requirió re-PRFC a las 12 semanas de seguimiento.

Sin embargo, Muraly et al.(8) obtiene resultados contradictorios, ya que la tasa de re-PRFC al mes fue del 10% en los ojos tratados con PASCAL y del 28% de los pacientes tratados con láser convencional. En esta serie se produce una regresión de los neovasos después de 1 mes en el 90% de los casos tratados con PASCAL y hasta en el 98% de los casos después de 6 meses, en comparación con el 64% y el 98% respectivamente en el caso del láser convencional.

En otros dos estudios (14,15) la eficacia de ambos láseres es similar, si bien, en el grupo tratado mediante PASCAL precisó menos sesiones para obtener los mismos resultados. Del mismo modo, Nemcansky J et al. (16) demuestra una eficacia similar entre ambos láseres, con una estabilización de la enfermedad del 77% al año.

Chappelow et al. (17) a los seis meses muestra una regresión menor con el PASCAL (73% con láser convencional vs 34% con PASCAL; $p < 0,0008$). Si bien, la diferencia puede ser debida a un déficit en los parámetros aplicados con el láser PASCAL.

Por último, en el *Manchester Pascal Study. Report 4* (18) se demuestra la necesidad de aumentar la densidad de las quemaduras en los casos de RDP moderada-grave para poder obtener una regresión comparable con el láser convencional.

Aunque tras evaluar la efectividad de ambos láseres para el tratamiento de la RD en la mayoría de las series, al igual que nuestros resultados, demuestran la necesidad de refotocoagulación en un alto porcentaje de casos, probablemente superior al láser convencional, las ventajas de realizar PRFC con láser micropulso son varias.

En cuanto al dolor, hasta el 64,1 % de los pacientes no pueden tolerar el dolor asociado a la terapia con láser (19), por ello, y a pesar de usar PASCAL, en nuestra serie se utilizó anestesia peribulbar. La experiencia del dolor puede afectar al cumplimiento de la terapia y conducir al deterioro de la AV. El dolor puede aumentar el riesgo del paciente a sufrir complicaciones durante el procedimiento.

En varios estudios (8,16,19–21) se ha demostrado una percepción menor de dolor cuando se usa el láser micropulso, puesto que la duración del pulso es menor (20 ms) y tiene una fluencia más baja, con un menor nivel de ansiedad, disminución del dolor de cabeza, dolor durante los disparos y fofobia. Por consiguiente, al disminuir el dolor y necesitarse menos tiempo de tratamiento

(PASCAL en una sola sesión con una media de 5,04 minutos, en comparación con el láser convencional, en el cual se necesitan unos 59,3 minutos) (22), resulta una técnica mucho más cómoda para el paciente, mejorando el cumplimiento terapéutico (14).

Otro beneficio del PASCAL es el daño térmico sobre la capa de fibras retinianas que implica una menor pérdida de fibras y mejor preservación de la función retiniana, en comparación con el láser convencional (23). Shin et al. (24), muestran un primer aumento en el grosor de la capa de fibras retinianas al mes con normalización al año. Mediante el electroretinograma (ERG), Messias et al. (20) mide la pérdida de capas de fibras retinianas, siendo ligeramente menor con el PASCAL.

Al cambiar la forma de administrar el láser, con exposiciones muy cortas, las quemaduras producidas tienen una mayor cicatrización en capas externas, a diferencia del daño producido por el láser convencional donde se producen mayores defectos y extensiones colaterales a más capas adyacentes. Muquit et al. (25) resalta la importancia de usar la OCT y la autofluorescencia (AF) para localizar la extensión real de la PRFC, debido precisamente a su menor efecto macroscópico. Con estas dos técnicas se puede realizar un seguimiento a largo plazo de las quemaduras visibles e invisibles oftalmológicamente (26).

La hemorragia vítrea y el edema macular pueden considerarse complicaciones de la propia enfermedad y han sido comentados previamente, no obstante, aunque en nuestro estudio no hemos observado efectos adversos de la propia técnica, sí se han descrito algunas complicaciones en varias publicaciones. En un estudio prospectivo (27) se observó una hipertensión ocular tras la primera y sexta hora de tratamiento, que sin embargo se producía con ambos láseres. Adicionalmente, se produce un aumento del grosor del cuerpo ciliar, medido con OCT, pero con menor incidencia con el PASCAL (57,1% vs 100%), desarrollando derrame ciliar que persistió durante los tres meses siguientes. Así pues, en

pacientes con PIO de riesgo sería apropiado prescribir fármacos para el glaucoma previo al tratamiento para prevenir complicaciones.

El desprendimiento de retina bulloso y desprendimiento de epitelio pigmentario son efectos adversos excepcionales que suelen aparecer dentro de la primera hora post PRFC y se resuelven espontáneamente sin dejar repercusiones en la AV (28,29).

El síndrome de tracción vítrea macular ocurrió en 2 ojos de 60 seguidos por Nemcansky et. al. (16) entre los 6-12 meses después del tratamiento, precisando una vitrectomía *pars plana* para su resolución.

Finalmente, el edema macular producido por el láser no difiere entre ambas técnicas (30–32).

Las principales limitaciones de nuestro estudio son el diseño retrospectivo y el pequeño tamaño de la muestra. Al ser un estudio retrospectivo, impide sacar conclusiones de causalidad. El tamaño de la muestra tan pequeño es debido a la dificultad de conseguir un seguimiento a largo plazo en pacientes afectados de DM. Por lo tanto, se requieren estudios prospectivos a mayor escala para poder establecer una certeza más sólida sobre la efectividad y seguridad del láser PASCAL frente al convencional en el tratamiento de la RDP y RDNP severa.

En conclusión, la Panretinofotocoagulación con láser micropulso tiene a largo plazo un porcentaje muy alto de retratamientos en el caso de retinopatía diabética proliferativa o retinopatía diabética no proliferativa severa con isquemia difusa, pero con estabilización de la agudeza visual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hou Y, Cai Y, Jia Z, Shi S. Risk factors and prevalence of diabetic retinopathy: A protocol for meta-analysis. *Medicine*. 2020 16;99(42):e22695. Available from: [/pmc/articles/PMC7571993/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32811993/)
2. Cheloni R, Gandolfi SA, Signorelli C, Odone A. Global prevalence of diabetic retinopathy: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Mar 1;9(3):e022188. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/9/3/e022188>
3. Song P, Yu J, Chan KY, Theodoratou E, Rudan I. Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018;8(1):10803. Available from: www.jogh.org
4. Alasil T, Waheed NK. Pan retinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: Pattern scan laser versus argon laser. Vol. 25, *Current Opinion in Ophthalmology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 164–70.
5. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci* 2018 Jun 20;19(6):1816. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/6/1816/htm>
6. Doft BH, Blankenship GW. Single versus Multiple Treatment Sessions of Argon Laser Panretinal Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 1982 Jul 1;89(7):772–9.
7. Chappelow A v., Tan K, Waheed NK, Kaiser PK. Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: Pattern scan laser versus argon laser. *Am J Ophthalmol*. 2012;153–65.
8. Muraly P, Limbad P, Srinivasan K, Ramasamy K. Single session of pascal versus multiple sessions of conventional laser for panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: A comparative study. *Retin-J Retin Vit Dis*. 2011 Jul;31(7):1359–65.
9. Nemcansky J, Stepanov A, Nemcanska S, Masek P, Langrova H, Studnicka J. Single session of pattern scanning laser versus multiple sessions of conventional laser for panretinal photocoagulation in diabetic retinopathy: Efficacy, safety and painfulness. *PLoS one*. 2019 Jul

- 1;14(7):e0219282. Available from:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0219282>
10. Nagpal M, Marlecha S, Nagpal K. Comparison of laser photocoagulation for diabetic retinopathy using 532-nm standard laser versus multispot pattern scan laser. *Retin-J Retin Vitro Dis*. 2010;30(3):452–8.
 11. Barroso R de MP, Messias K, Garcia DM, Cardillo JA, Scott IU, Messias A, et al. ETDRS panretinal photocoagulation combined with intravitreal ranibizumab versus PASCAL panretinal photocoagulation with intravitreal ranibizumab versus intravitreal ranibizumab alone for the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Arq Bras Oftalmol*. 2020;83(6):526–34.
 12. Hamed N, vander Woude L, Roohipourmoallai R, Ohning C, Regan KA, Iyer SSR. Effect of pattern scanning laser on macular thickness in diabetic retinopathy. *Ther Adv Ophthalmol* [Internet]. 2021 Jan;13:25158414211035860. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34409259>
 13. Muqit MMK, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Patton N, Charles SJ, et al. Optos-guided pattern scan laser (Pascal)-targeted retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2013 May;91(3):251–8.
 14. Huang CX, Lai KB, Zhou LJ, Tian Z, Zhong XJ, Xu FB, et al. Long-term effects of pattern scan laser pan-retinal photocoagulation on diabetic retinopathy in Chinese patients: a retrospective study. *Int J Ophthalmol* [Internet]. 2020 Feb 18;13(2):239–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32090032>
 15. Lai K, Zhao H, Zhou L, Huang C, Zhong X, Gong Y, et al. Subthreshold Pan-Retinal Photocoagulation Using Endpoint Management Algorithm for Severe Nonproliferative Diabetic Retinopathy: A Paired Controlled Pilot Prospective Study. *Ophthalmic Research*. 2021 Aug 1;64(4):648–55.
 16. Nemcansky J, Stepanov A, Nemcanska S, Masek P, Langrova H, Studnicka J. Single session of pattern scanning laser versus multiple sessions of conventional laser for panretinal photocoagulation in diabetic retinopathy: Efficacy, safety and painfulness. *PLoS One*. 2019 Jul 1;14(7).

17. Chappelw A v., Tan K, Waheed NK, Kaiser PK. Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: Pattern scan laser versus argon laser. *American Journal of Ophthalmology*. 2012;153(1).
18. Muqit MMK, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Turner GS, Stanga PE. Pascal panretinal laser ablation and regression analysis in proliferative diabetic retinopathy: Manchester Pascal Study Report 4. *Eye (London)*. 2011 Nov;25(11):1447–56.
19. Azarcon CP, Artiaga JCM. Comparison of Pain Scores Among Patients Undergoing Conventional and Novel Panretinal Photocoagulation for Diabetic Retinopathy: A Systematic Review. *Clin Ophthalmol [Internet]*. 2021;15:953–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33688163>
20. Messias K, Barroso R de M, Jorge R, Messias A. Retinal function in eyes with proliferative diabetic retinopathy treated with intravitreal ranibizumab and multispot laser panretinal photocoagulation. *Documenta Ophthalmologica*. 2018 Oct 1;137(2):121–9.
21. Muqit MMK, Marcellino GR, Gray JCB, McLauchlan R, Henson DB, Young LB, et al. Pain responses of Pascal 20 ms multi-spot and 100 ms single-spot panretinal photocoagulation: Manchester Pascal Study, MAPASS report 2. *Br J Ophthalmol*. 2010 Nov;94(11):1493–8.
22. Muqit MMK, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Patton N, Charles SJ, et al. Single-Session vs Multiple-Session Pattern Scanning Laser Panretinal Photocoagulation in Proliferative Diabetic Retinopathy: The Manchester Pascal Study. *Arch Ophthalmol*. 2010 May 1;128(5):525–33. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/425572>
23. Park YR, Jee D. Changes in peripapillary retinal nerve fiber layer thickness after pattern scanning laser photocoagulation in patients with diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol*. 2014 Jun 1;28(3):220–5.
24. Shin JS, Lee YH. Changes in Macular Retinal Layers and Peripapillary Nerve Fiber Layer Thickness after 577-nm Pattern Scanning Laser in Patients with Diabetic Retinopathy. *Korean J Ophthalmol*. 2017

Dec;31(6):497–507. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29022292>

25. Muqit MMK, Gray JCB, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Patton N, et al. In vivo laser-tissue interactions and healing responses from 20- vs 100-millisecond pulse pascal photocoagulation burns. *Arch Ophthalmol*. 2010 Apr;128(4):448–55.
26. Muqit MMK, Gray JCB, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Charles SJ, et al. Fundus autofluorescence and Fourier-domain optical coherence tomography imaging of 10 and 20 millisecond Pascal retinal photocoagulation treatment. *Br J Ophthalmol*. 2009 Apr;93(4):518–25.
27. Lata S, Venkatesh P, Temkar S, Selvan H, Gupta V, Dada T, et al. COMPARATIVE EVALUATION OF ANTERIOR SEGMENT OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY, ULTRASOUND BIOMICROSCOPY, AND INTRAOCULAR PRESSURE CHANGES AFTER PANRETINAL PHOTOCOAGULATION BY PASCAL AND CONVENTIONAL LASER. *Retin-J Retin Vitri Dis*. 2020 Mar 1;40(3):537–45.
28. Moysidis SN, Vajzovic L, Gregori G, Goldberg JL. Acute retinal pigment epithelium detachments after photocoagulation. *Retin-J Retin Vitri Dis*. 2014;34(4):749–60.
29. Nishikawa S, Kunikata H, Aizawa N, Nakazawa T. Bullous Exudative Retinal Detachment after Retinal Pattern Scan Laser Photocoagulation in Diabetic Retinopathy. *Case Rep Ophthalmol*. 2017 Sep 14;8(3):475–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29118707>
30. Mahgoub MM, Macky TA. The Effect of Laser Panretinal Photocoagulation on Diabetic Macular Edema Using the Pascal® Photocoagulator versus the Conventional Argon Laser Photocoagulator. *Ophthalmologica*. 2016 Apr 1;235(3):137–40.
31. Mukhtar A, Khan MS, Junejo M, Ishaq M, Akbar B. Effect of pan retinal photocoagulation on central macular thickness and visual acuity in proliferative diabetic retinopathy. *Pak J Med Sci*. 2016;32(1):221–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022379>
32. Muqit MMK, Young LB, McKenzie R, John B, Marcellino GR, Henson DB, et al. Pilot randomised clinical trial of Pascal TargETEd Retinal versus

variable fluence PANretinal 20 ms laser in diabetic retinopathy: PETER
PAN study. Br J Ophthalmol. 2013 Feb;97(2):220–7.