



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS CORTICOSTEROIDES EN EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Septiembre 2020

Autor: Francisco Elías Del Paso García

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: María Salud García Gutiérrez

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	13
MATERIALES Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	16
FLUOCINOLONA	16
DEXAMETASONA	21
TRIAMCINOLONA	26
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	31

RESUMEN

El edema macular diabético (EMD) es una patología crónica derivada de la diabetes mellitus en la que se produce la pérdida de visión por la salida extravascular de líquido en la zona de la mácula. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es el responsable de la neovascularización macular y de la extravasación de líquido de los vasos retinianos. Asimismo, la inflamación también presenta un papel importante en la fisiopatología del EMD. El tratamiento farmacológico empleado actualmente son los agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) como primera línea, y los corticosteroides como segunda línea, presentando ambos una mayor eficacia que la terapia clásica de fotocoagulación láser. El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia y seguridad de los principales corticoesteroides empleados en el EMD: el acetónido de triamcinolona, la dexametasona y el acetónido de fluocinolona, que producen una disminución del grosor macular y un aumento de agudeza visual. El perfil de seguridad de estos fármacos es favorable, ya que al ser administrados de forma intravítrea prácticamente no presentan efectos adversos sistémicos.

Palabras clave: edema macular, factores de crecimiento endotelial vascular, glucocorticoides, agudeza visual, efectividad, triamcinolona, fluocinolona acetónido, dexametasona.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El edema macular (EM) es una patología crónica multifactorial que se produce por la acumulación de líquido en la mácula debido a una alteración en la permeabilidad de los vasos sanguíneos que irrigan dicha región (figura 1). Las causas son diversas, pero la más frecuente es la diabetes mellitus, que origina el edema macular diabético (EMD). Otras causas pueden ser oclusiones venosas, uveítis (inflamación intraocular), tumores intraoculares, degeneración macular asociada a la edad, etc.¹ El EMD causa visión borrosa y distorsión de la visión central, que se refleja en una reducción de la agudeza visual mejor corregida (BCVA).

La prevalencia del EMD en pacientes diabéticos varía según la zona. En Europa se estima que hay una prevalencia del 11% con más de 21 millones de personas afectadas. Además, el riesgo de desarrollar EMD en pacientes con DM1 y DM2 es de un 20% y 25%, respectivamente.

Entre los factores de riesgo para desarrollar esta patología están: Hiperglucemia, hipertensión, dislipemia, duración prolongada de diabetes y el género. Es más frecuente en hombres que en mujeres². Además, la presencia de EMD puede ser un indicador de enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular³.

1.2. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del EMD implica vías mecánicas y bioquímicas desencadenadas en respuesta a una hiperglucemia sostenida⁴. La barrera hematorretiniana regula el paso de moléculas y líquido entre la retina y los vasos sanguíneos, manteniendo transparente y deshidratada la retina⁵. Está constituida por dos capas o barreras, la barrera interna y la barrera externa. La barrera interna está constituida por uniones estrechas entre las células endoteliales de los vasos retinianos, la lámina basal circundante, los pericitos, los astrocitos y la microglía. A su vez, la barrera externa está formada por

uniones estrechas entre las células del epitelio pigmentado de la retina. Una alteración en la integridad de esta barrera modifica su permeabilidad y produce la salida de líquido, electrolitos y otras moléculas al espacio extracelular. Como resultado, se forma un edema en la mácula de la retina. El líquido extravasado se deposita en diferentes regiones dentro y debajo de la retina (Figura 2), causando pérdida de la visión⁴.



Figura 1. Una estrella lipídica macular (centro de la fotografía) es un signo común en el EMD¹¹

Consecuentemente, en el desarrollo del EMD tiene lugar una serie de cambios cualitativos y cuantitativos en el transporte transcelular a través de la pared vascular de la retina. Estos cambios, junto con cambios funcionales en pericitos y astrocitos, facilitan más la salida de solutos plasmáticos de los vasos retinianos, aumentando la presión osmótica intersticial y, en consecuencia, produciendo la salida de líquidos⁶.

Las células retinianas de Müller, la microglía principal de la retina, intervienen en el metabolismo, la función el mantenimiento y la protección de la retina⁷. También, median el transporte transcelular de iones, agua y bicarbonatos⁸. En procesos inflamatorios, estas células expresan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)^{5, 7}, el TNF (factor de necrosis tumoral)- α , y la IL(interleucina)- 1β , agravando la enfermedad⁵. Estas células gliales liberan sustancias citotóxicas que promueven el reclutamiento leucocitario (leucostasis), la degradación de la barrera hematorretiniana y la muerte celular neuronal⁹.

Al aumentar la permeabilidad de la barrera hematorretiniana, la salida de solutos proteicos y no proteicos a la retina produce un aumento de la presión oncótica del tejido facilitando, en consecuencia, la salida de líquido hacia la retina. También, la hipertensión sistémica conduce a una vasodilatación arteriolar que disminuye la resistencia al flujo sanguíneo y la presión intraarteriolar, lo que aumenta la presión hidrostática capilar, facilitando la formación del edema. Por otro lado, un esfuerzo constante de las células endoteliales de los vasos retinianos puede provocar un desacoplamiento del endotelio, facilitando la salida de líquidos. Además, hay un aumento de la producción de óxido nítrico (vasodilatador) que puede facilitar el aumento de la presión hidrostática al producir vasodilatación¹⁰.

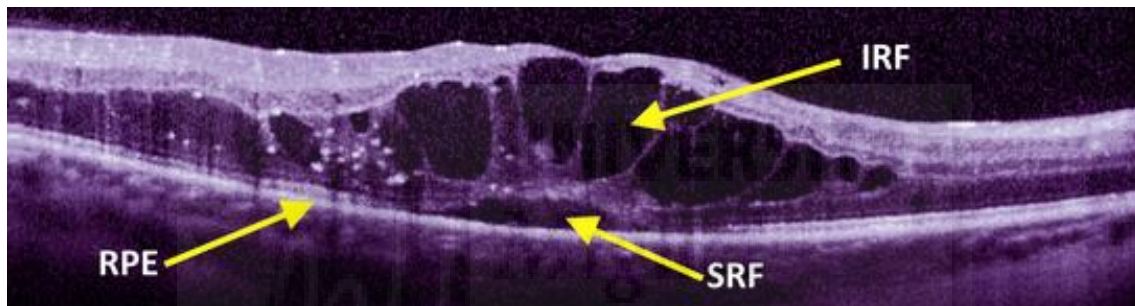


Figura 2. Presencia de líquido subretiniano acumulado por encima del epitelio pigmentario de la retina (RPE). También se distingue líquido intrarretiniano (IRF) y fluido subretiniano (SRF)⁴.

1.2.1. FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es una proteína homodimérica que puede inducir el crecimiento de células endoteliales de los vasos sanguíneos y aumentar la permeabilidad vascular. Tiene una importancia crucial en el desarrollo del EMD^{12, 13}. Tanto la hiperglucemia de la diabetes como el estrés oxidativo aumenta el VEGF, responsable de inducir neovascularización retiniana, fuga vascular y edema macular¹⁴. Las células de Müller, el endotelio, los astrocitos, el epitelio pigmentario retiniano y las células ganglionares de la retina expresan VEGF¹⁴.

El factor 1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1 α) regula la transcripción del VEGF, aumentando su expresión en la retina en condiciones de hipoxia celular (la obstrucción capilar retiniana se debe a la leucostasis producida en el endotelio)¹⁵. Este factor interviene en la angiogénesis promoviendo la migración, proliferación y la supervivencia de las células endoteliales al inducir la expresión de la molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1)¹⁰, pero también aumenta la permeabilidad de la barrera hematorretiniana¹⁶.

Los distintos VEGFs que hay son: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y factor de crecimiento plaquetario (PIGF). El más estudiado de ellos es el VEGF-A, que está implicado en el desarrollo de EMD y otras enfermedades oculares¹⁰.

Los efectos del VEGF tienen lugar cuando se une al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR). La unión del ligando a su receptor activa dos posibles vías, implicadas en el aumento de la permeabilidad vascular: una vía de señalización de la proteína quinasa activadora de mitógeno (MAPK) o una vía del canal de entrada de calcio dentro de las células endoteliales.

La alteración de la permeabilidad de la barrera hematorretiniana puede deberse a niveles elevados de citocinas y otros componentes de la inflamación, factores de crecimiento, productos finales de glicación avanzada, hiperglucemia y pérdida de pericitos. Entre estos compuestos que alteran la permeabilidad de los vasos sanguíneos destacan el VEGF-A, PIGF, IL-8, IL-6, IL-1 β , TNF- α y metaloproteinasas de matriz⁴.

1.2.2. VÍAS BIOQUÍMICAS IMPLICADAS

La hiperglucemia continuada activa vías bioquímicas que conducen al estrés oxidativo y a la liberación de citocinas inflamatorias y factores de crecimiento (VEGF), afectando a la barrera hematorretiniana. Las vías bioquímicas que destacan son: una mayor actividad de la ruta del poliol, la proteína quinasa C activada (PKC) y la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs)^{4, 5}.

- En la ruta del poliol, la aldosa reductasa transforma la glucosa en sorbitol utilizando el poder reductor del NADPH. Esta enzima se localiza en el cristalino, en los pericitos de la retina y en otras partes del organismo¹⁷. La hiperglucemia incrementa la activación de esta ruta, consumiendo el NADPH, lo cual impide la regeneración del glutatión y de otros captadores de radicales libres, por lo que hay un mayor estrés oxidativo en la célula afectada.
- Asimismo, la hiperglucemia induce un aumento de los niveles de diacilglicerol que activa la PKC y la isoforma β de la PKC en la retina. La PKC- β activada interviene en la permeabilidad vascular de la retina, genera hipoxia y aumenta las vías de señalización del VEGF.
- Los productos finales de glicación avanzada son moléculas de carácter proteico o lipídico que sufren una glicación y una oxidación de forma no enzimática tras la exposición continuada de la retina a la hiperglucemia. Estos productos al unirse al receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE) aumentan la actividad procoagulante, la permeabilidad vascular y la entrada de monocitos interfiriendo en la lesión vascular¹⁸. Los AGE se unen a las células de Müller, aumentando la transcripción del factor nuclear κ B, lo que aumenta la transcripción de VEGF y citocinas inflamatorias⁴.

Estas vías concluyen en un aumento del estrés oxidativo, inflamación y oclusión vascular, lo que produce un aumento de factores reguladores, entre ellos el VEGF, que alteran la permeabilidad vascular retiniana¹⁸.

1.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El objetivo de la terapia farmacológica es reducir el engrosamiento de la retina, reducir el edema y recuperar o mejorar la visión en los pacientes con EMD. También es imprescindible para evitar la pérdida de visión en estos pacientes el control riguroso de la glucemia y de la presión arterial¹⁹.

El tratamiento clásico del EMD, utilizado durante décadas, fue el tratamiento local con láser³, establecido por el Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano (ETDRS)⁵. La fotocoagulación láser es útil para la prevención de futuras pérdidas de visión, pero no para corregir la visión afectada en pacientes con EMD³.

Los principales grupos farmacológicos empleados actualmente para el tratamiento del EMD son los corticosteroides y los agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF)³ (tabla 1). Los antagonistas de los receptores de angiotensina II y los fibratos no tienen prácticamente importancia, y los antiinflamatorios no esteroideos carecen de utilidad en el manejo del EMD a largo plazo²⁰. Aún no hay un tratamiento consensuado para EMD basado en el estado del paciente²¹.

Vía de administración	Anti-VEGF ^a	Corticosteroides	Inhibidores ECA ^b	Antagonistas de los receptores de Angiotensina	Fibratos	AINE ^c
Intravítrea	Bevacizumab Aflibercept Ranibizumab Pegaptanib Conbercept	Dexametasona Fluocinolona Triamcinolona	N/A	N/A	N/A	Diclofenaco
Periocular	N/A	Triamcinolona	N/A	N/A	N/A	N/A
Tópica	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Nepafenaco Ketorolac
Oral	N/A	N/A	Enalapril	Losartán Candesartán	Fenofibrato	N/A

Tabla 1. Tipos de fármacos empleados en EMD²⁰. ^aFactor de crecimiento endotelial vascular; ^bInhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; ^cAnti-inflamatorios no esteroideos; ^dNo aplicable.

1.3.1. AGENTES ANTIFACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR

La eficacia y seguridad de los agentes anti-VEGF para el tratamiento del EMD han sido demostradas en varios ensayos clínicos aleatorizados al mejorar la agudeza visual en comparación con la terapia láser. Actualmente, son los fármacos de primera línea para el tratamiento de esta patología, mientras que los corticosteroides son fármacos de segunda línea²².

Los agentes anti-VEGF son anticuerpos monoclonales que se unen al VEGF formando un complejo fármaco-VEGF que evita la unión del VEGF al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR). En consecuencia, los anti-VEGF inhiben la actividad de los VEGF (angiogénesis, migración de leucocitos, aumento de la permeabilidad vascular, ...)²³.

Los fármacos anti-VEGF indicados para EMD en España son Eylea (Aflibercept) y ILucentis (Ranibizumab)²⁴. Estos fármacos se introdujeron inicialmente en oncología por su acción inhibitoria del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos inducido por tumores. Más tarde se introdujeron de forma específica para la administración intraocular. Al tener una acción local, hay menor riesgo de efectos secundarios sistémicos. Sin embargo, en la práctica habitual se ha observado un posible aumento de riesgo de un evento cardiovascular en pacientes propensos a padecer estos eventos tratados con estos agentes intravítreos²⁵. Esto podría radicar en el hecho de que, a pesar de su aplicación local, existe la posibilidad de que cierta cantidad de fármaco llegue a la circulación sanguínea sistémica y afecten al VEGF sistémico, aunque las consecuencias clínicas son desconocidas²³. Además, hay riesgo de que la inyección en el ojo produzca endoftalmitis²⁶.

El Ranibizumab es un fragmento Fab de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, por lo que carece de porción Fc. Se une a todas las isoformas de VEGF-A, VEGF-B y PlGF^{23, 26}. Varios ensayos clínicos de fase III (MARINA, PIERm ANCHOR) han demostrado su eficacia en el tratamiento para la neovascularización coroidea²⁷.

El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal completo con actividad anti-VEGF que se emplea en oncología. Se une a todas las isoformas de VEGF²⁶.

Por último, el Aflibercept es una proteína de fusión obtenida al combinar la porción Fc de un anticuerpo monoclonal completo y dos dominios de mayor afinidad para el receptor de VEGF tipo 1 (VEGFR-1) y tipo 2 (VEGFR-2)²³. Tiene una mayor afinidad de unión por VEGF-A y también inhibe el PlGF y VEGF-B₁₃ (Figura 3).

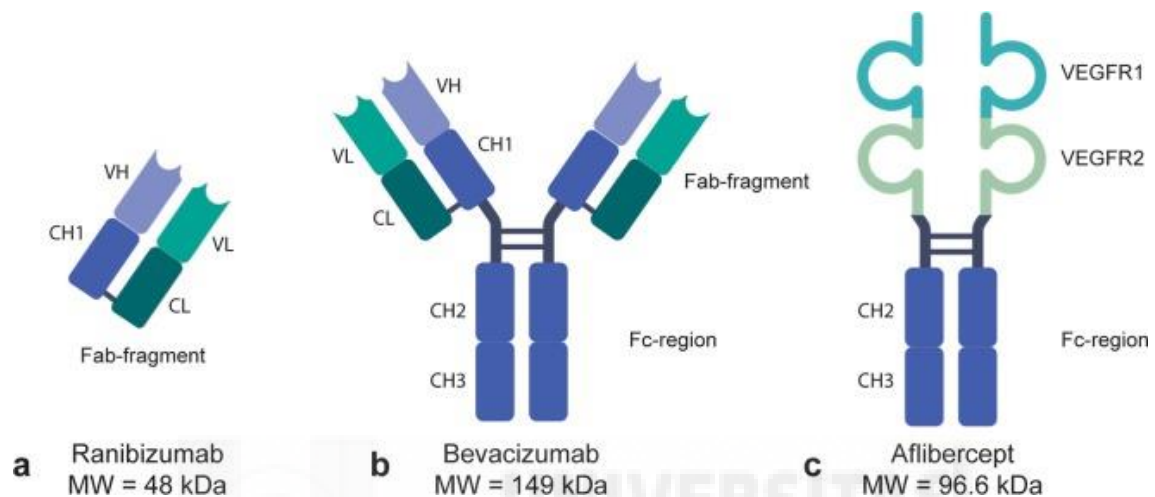


Figura 3. Estructura molecular de los agentes anti-VEGF Ranibizumab, Bevacizumab y Aflibercept. Ranibizumab (a) está constituido por una zona de unión a antígenos. Bevacizumab (b) tiene la estructura de un anticuerpo completo. Aflibercept (c) está formado por la unión de una región constante de inmunoglobulina con dos dominios para los receptores de VEGF₂₈.

Un 40-60% de los pacientes en tratamiento con agentes anti-VEGF presenta una respuesta subóptima al tratamiento con edema macular persistente y recurrente. Tampoco hay disponibles actualmente agentes anti-VEGF de liberación sostenida²⁹.

1.3.2. CORTICOSTEROIDES

Los corticosteroides inhiben la vía del ácido araquidónico a través de la inhibición de la fosfolipasa A₂, disminuyendo en consecuencia la síntesis de tromboxanos, leucotrienos y prostaglandinas⁹.

Los corticosteroides tienen potentes efectos antiinflamatorios y antiedematosos al inhibir la síntesis de mediadores proinflamatorios involucrados en el EMD (IL-6, IL-8, ICAM-1, TNF- α ...), además de disminuir los niveles de

VEGF. También, mejoran la integridad de la barrera hematorretiniana, la densidad y actividad de las uniones estrechas endoteliales en la retina y la oxigenación de la retina^{9, 30}.

La cronicidad del EMD parece favorecer el tratamiento con corticosteroides intravítreos. Su principal ventaja es su mayor duración del efecto, por lo que reduce el número de inyecciones necesarias. Se emplean como tratamiento de segunda línea, cuando los pacientes tratados con agentes anti-VEGF presentan una respuesta subóptima al tratamiento^{1, 29}.

Los corticosteroides que se emplean para el tratamiento del EMD son: acetónido de triamcinolona, dexametasona y acetónido de fluocinolona. Tienen una afinidad mucho mayor por los receptores de glucocorticoides que por los mineralcorticoides, por lo que predomina la acción antiinflamatoria³¹.

Los corticosteroides intravítreos indicados para EMD en España son los siguientes: Iluvien (Fluocinolona) y Ozurdex (Dexametasona)³².

La administración local de corticosteroides no tiene prácticamente efectos adversos sistémicos³¹. Como efectos adversos locales destacan el aumento de la presión intraocular (PIO) y el desarrollo de cataratas^{3, 31}.

La combinación de agentes anti-VEGF y corticosteroides no presenta beneficios adicionales a la monoterapia con agentes anti-VEGF¹.

El implante intravítreo de liberación sostenida de acetónido de fluocinolona (FAc) administra pequeñas dosis de fluocinolona en la cavidad vítrea durante tres años, permitiendo la reducción del número de administraciones y el riesgo de endoftalmitis¹. El implante de acetónido de triamcinolona y el de dexametasona, por el contrario, tienen una duración de tres a seis meses²⁹.

La FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó dos sistemas de liberación sostenida (hasta tres años) de FAc intravítreos: *Iluvien*® y *Retisert*®, que están indicados para el tratamiento de edema macular diabético crónico^{1, 29}.

Se evaluó la eficacia y seguridad de estos implantes de FAc en los ensayos clínicos FAME, que son un par de ensayos clínicos de fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con una duración de 36 meses. Los resultados fueron una ganancia significativa de visión y una reducción significativa del edema, además de una mayor incidencia en el aumento de la presión intraocular²⁹.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los ensayos clínicos realizados centrados en evaluar la eficacia y/o seguridad de los corticosteroides intravítreos en el edema macular diabético.



3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos científicos en la base de datos MEDLINE, a través de PubMed. También, se ha consultado la base de datos BOT PLUS para obtener información sobre los principales tratamientos indicados en el edema macular diabético, así como la ficha técnica de algunos fármacos.

La primera búsqueda realizada mediante la base de datos MEDLINE se dirigió al abordaje general del edema macular diabético y de su fisiopatología. Se emplearon para ello las siguientes ecuaciones de búsqueda: “Macular Edema”[Mesh], “Macular Edema”[Mesh] AND “Vascular Endothelial Growth Factor A”[Mesh] y se filtraron por revisión. A continuación, se realizó otra búsqueda más específica sobre los corticosteroides con las siguientes ecuaciones: “Macular Edema/drug therapy”[Mesh], “Macular Edema/drug therapy”[Mesh] AND “Glucocorticoids”[Mesh] y los resultados se filtraron por revisión y por ensayo clínico aleatorizado.

Los criterios de inclusión de la primera búsqueda realizada establecidos fueron que se trataran de revisiones. En cuanto a los criterios de exclusión, se excluyeron aquellos que hacían diferencias a otros temas que no fueran la fisiopatología (por ejemplo, tratamiento). Para la segunda búsqueda, los criterios de inclusión fueron que se trataran de revisiones o ensayos clínicos aleatorizados y que fueran en humanos. Como criterios de exclusión se descartaron aquellos estudios que abordaban otros grupos farmacológicos distintos a los esteroides o a los anti-VEGF u otras terapias distintas a la farmacológica.

Una vez realizada la búsqueda con los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados, se obtuvieron 31 estudios para realizar este trabajo (figura 4).

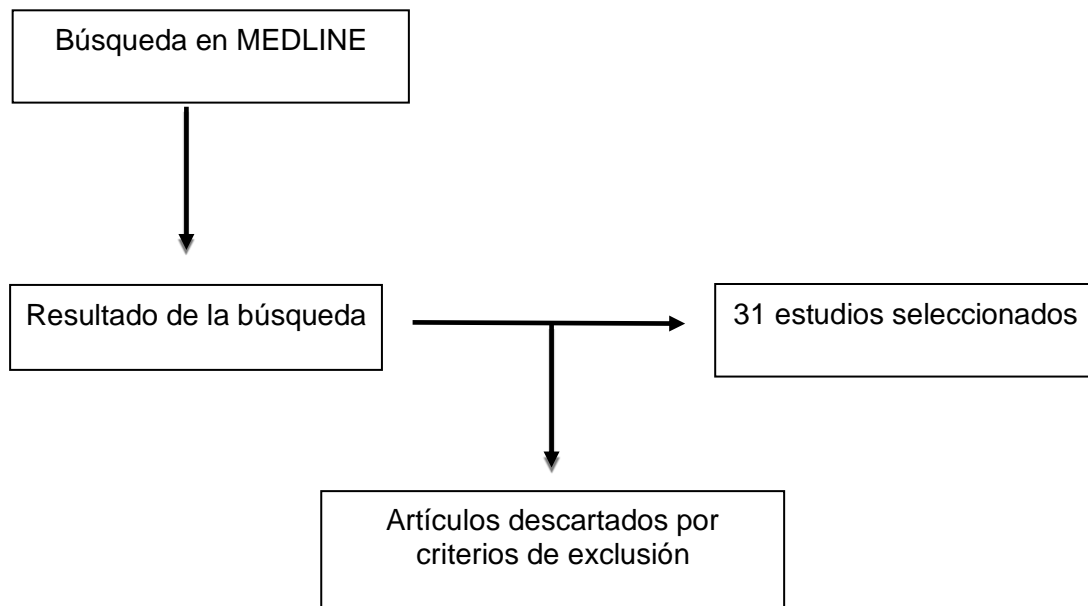


Figura 4: Algoritmo representativo de los resultados de búsqueda junto con los criterios de exclusión/inclusión de los artículos científicos que han sido empleados en esta revisión.



4. RESULTADOS

Los resultados de los tres fármacos que aborda este trabajo se van a dividir en dos subapartados para cada fármaco: el primero sobre la eficacia y el segundo sobre la seguridad.

4.1. FLUOCINOLONA

En el estudio retrospectivo Retro-IDEAL³³ (ILUVIEN Implant for chronic Diabetic MACular edema) participaron 63 pacientes (81 ojos) con EMD procedentes de 16 centros de Alemania, evaluándose la eficacia y seguridad del implante intravítreo de 0,19 mg de acetónido de fluocinolona (FAc) durante 3 años.

La edad media de los pacientes fue de 68 ± 10.4 años con un diagnóstico de EMD de 3.9 ± 2.9 años. Todos ellos tenían tratamiento previo para el EMD. Como medida de la eficacia se evaluó la variación de la agudeza visual mejor corregida (BCVA) en letras del Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano (ETDRS), el grosor macular central (CMT) y la presión intraocular (PIO). Estas letras ETDRS son el optotipo estandarizado empleado para medir la agudeza visual en este estudio.

A continuación, se proporcionan los datos de eficacia y seguridad obtenidos en el ensayo:

A) Resultados de eficacia

La BCVA aumentó entre los meses 3 y 36 tras la administración intraocular de fluocinolona y alcanzó la máxima en el mes 9, con un aumento de 5.5 letras ETDRS ($P \leq 0.05$) (figura 5).

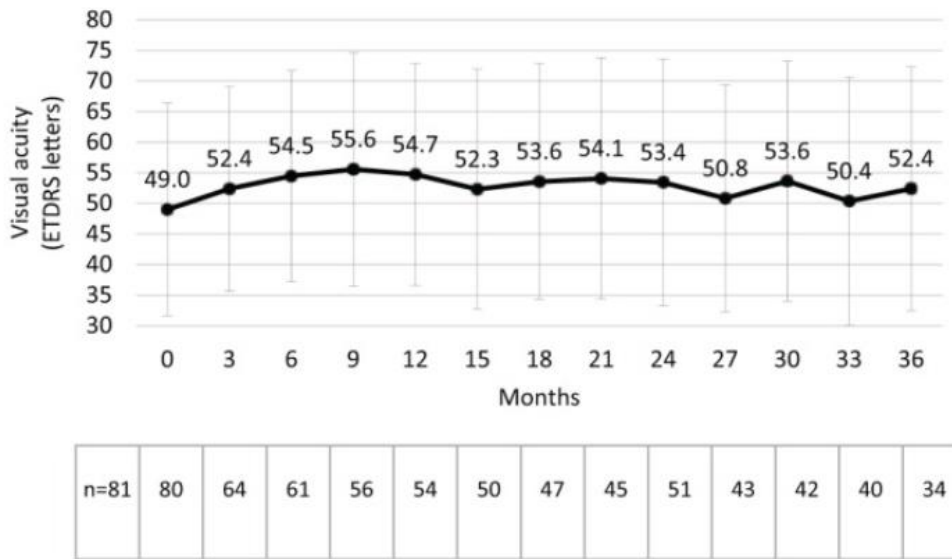


Figura 5. Agudeza visual (media \pm SD) tras la inyección intravítrea del implante de FAc₃₃.

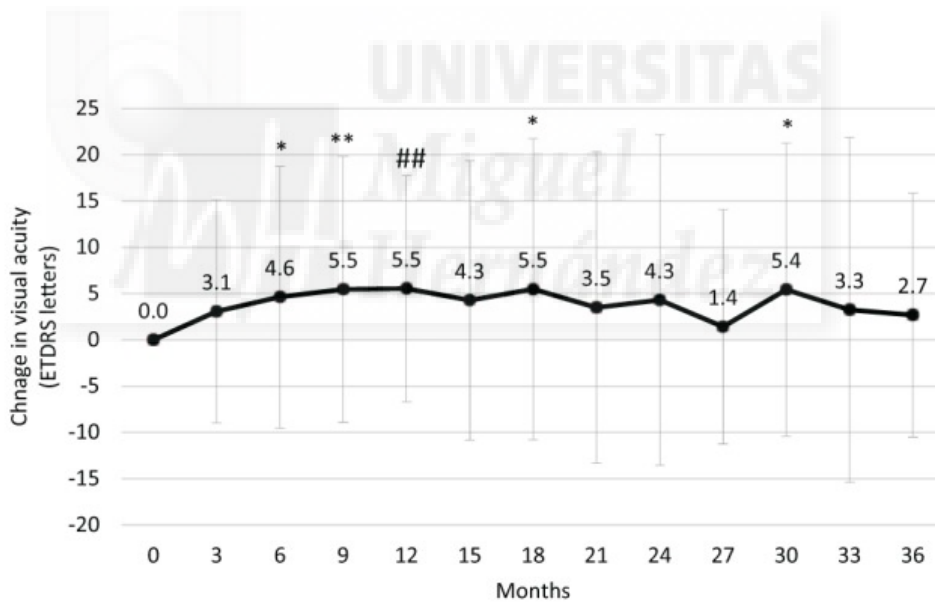


Figura 6. Cambios en la agudeza visual (media \pm SD) tras la inyección del implante de FAc (* $P \leq 0.05$, # $P \leq 0.01$, ** $P \leq 0.005$, ## $P \leq 0.001$, *** $P \leq 0.0005$, #### $P \leq 0.0001$)³³.

De los 63 pacientes, 25 recibieron terapias suplementarias (a 16 se le administró agentes anti-VEGF, a 5 se les administró esteroides intravítreos y a 4 se les combinó anti-VEGF y corticosteroides). Este grupo de pacientes obtuvo un incremento de 5 letras ETDRS (BCVA) en el mes 12, un incremento destacado en el año 2 y una pérdida de BCVA en el mes 36 (figura 6).

En cuanto a los que no recibieron terapia suplementaria, hubo un aumento de 5.8 letras ETDRS en el mes 12, el pico máximo en el mes 18 (ganancia de 9.0 letras ETDRS) y a los 36 meses se produjo un aumento de BCVA de 5.4 letras.

En relación al CMT, destaca la reducción de 502 a 338 μm en el mes 12 tras la administración intravítrea del fármaco objeto de estudio y la reducción de 355 μm en el mes 24 a 318 μm en el mes 36. Asimismo, se produjo una mejora significativa desde el mes 3 ($P < 0.05$ en cada punto) (figura 7). El cambio medio en el CMT fue de -131 μm a los 12 meses ($P \leq 0.0001$), -111 μm al mes 24 ($P \leq 0.005$) y -158 μm al mes 39 ($P \leq 0.0001$) (figura 8).

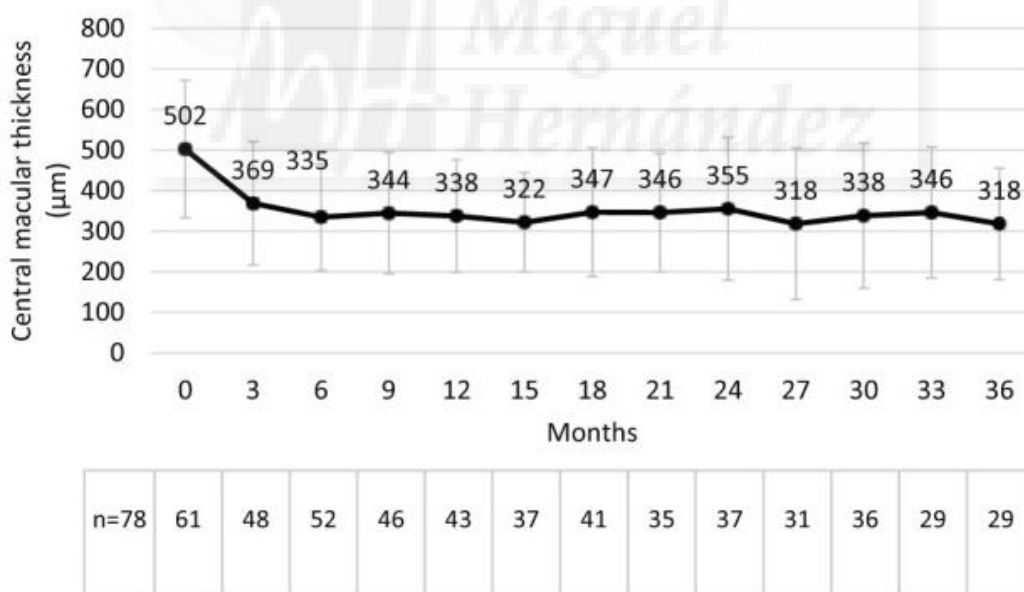


Figura 7. Grosor macular (media \pm SD) tras la inyección del implante de FAc₃₃.

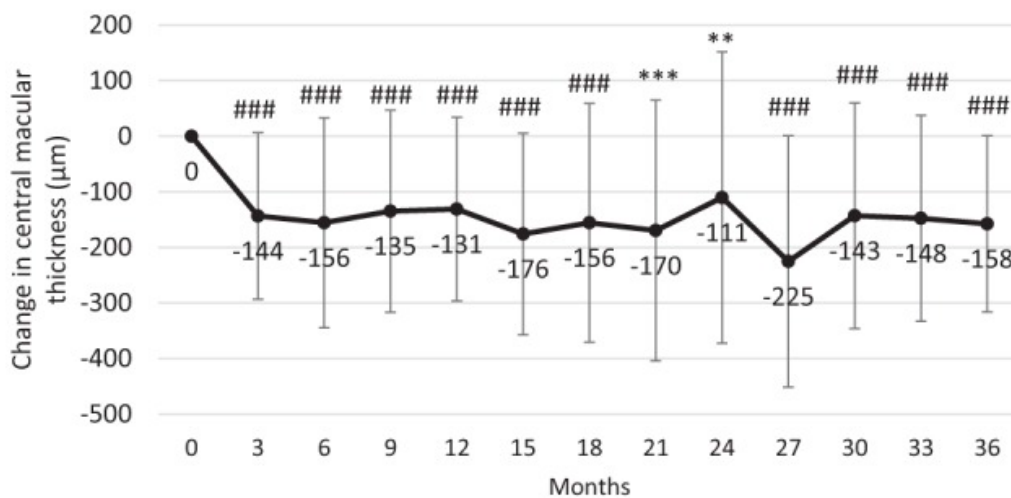


Figura 8. Cambio en el grosor macular (media \pm SD) tras la inyección del implante de FAc (* $P \leq 0.05$, # $P \leq 0.01$, ** $P \leq 0.005$, ### $P \leq 0.001$, *** $P \leq 0.0005$, #### $P \leq 0.0001$)³³.

B) Resultados de seguridad

La PIO media varió de 15.8 a 18.2 mmHg en el mes 12, a 15.7 mmHg en el mes 24 y a 15.6 mmHg en el mes 36 (figura 9). El aumento medio de la PIO en el mes 12 fue de +1.9 mmHg, mientras que en los meses 24 y 36 disminuyó -0.1 y -0.7 mmHg, respectivamente (figura 10).

El 12.3% de los pacientes experimentó un aumento de la PIO ≥ 30 mmHg en algún momento durante el estudio. Un 3.7% de los pacientes necesitó cirugía para controlar la PIO. El 21.3% de los ojos fágicos presentaron cataratas tras finalizar el estudio, de los cuales el 59% ya presentaban cataratas al inicio. No hubo casos reportados de endoftalmitis.

Los resultados obtenidos mostraron que las mejoras funcionales y estructurales en pacientes con edema macular diabético pueden tener una duración de hasta 3 años con un único implante.

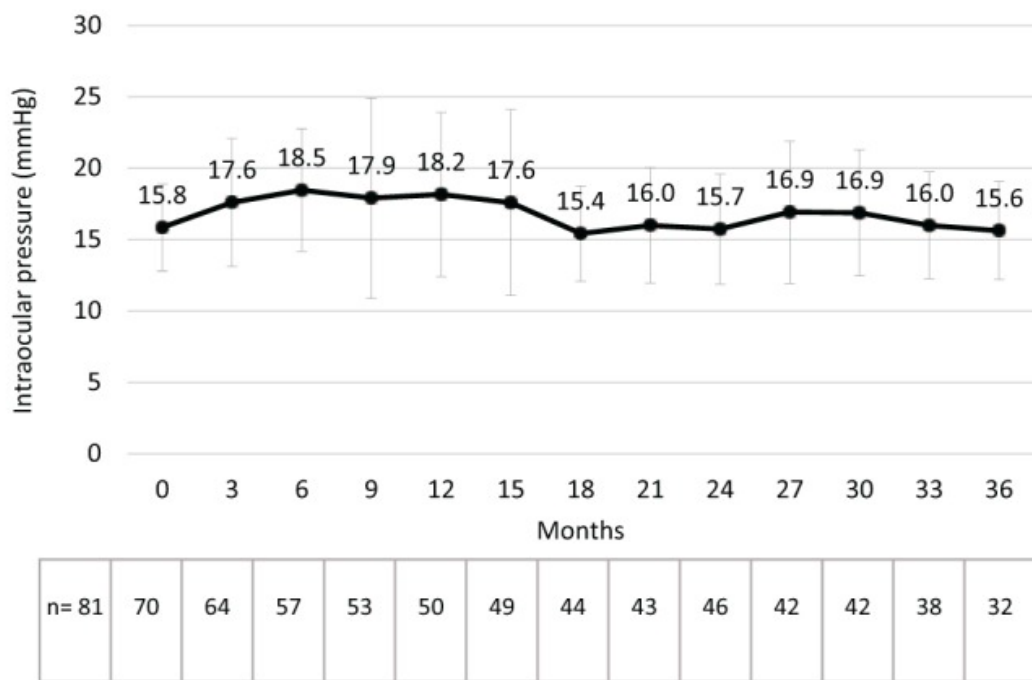


Figura 9. Presión intraocular (media \pm SD) tras la inyección intravítrea del implante de FAc₃₃.

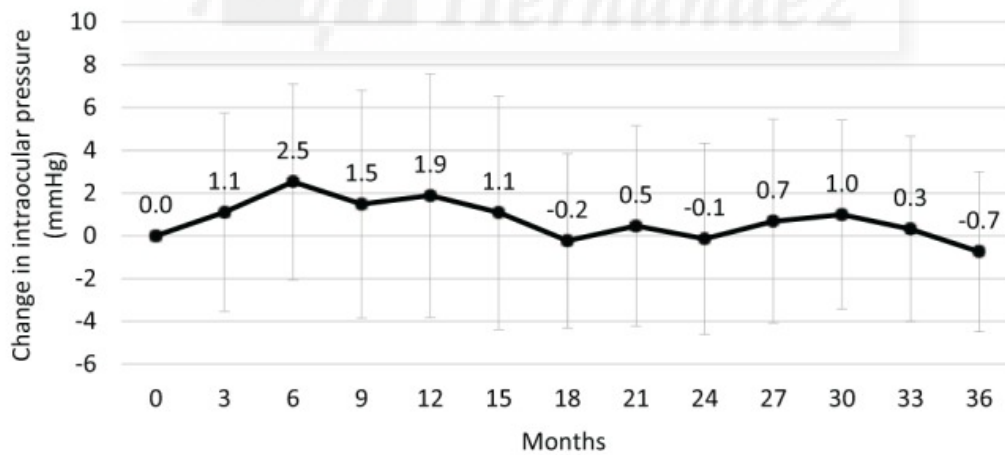


Figura 10. Cambio en la presión intraocular (media \pm SD) tras la inyección intravítrea del implante de FAc₃₃.

4.2. DEXAMETASONA

La eficacia de este implante fue demostrada en los ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos de fase 3 que evaluaron la dexametasona implantable en diabetes (MEAD). Los resultados de estos ensayos clínicos de 3 años de duración fueron una mejora en la agudeza visual mayor o igual a 15 letras de ETDRS. Los ojos de estos pacientes empeoraron a los 6 meses desde la administración. Tras estos resultados de ganancia de agudeza visual y reducción del grosor macular respecto al inicio del tratamiento, la FDA y la EMA aprobaron el implante de dexametasona para el tratamiento del edema macular diabético cada 6 meses (ya que a partir de los 6 meses de la administración comenzaban a empeorar los resultados) en ojos pseudofáquicos y como tratamiento de segunda línea para ojos fáquicos que no responden a tratamiento.

Se llevó a cabo otro ensayo adicional, un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad del implante de dexametasona en pacientes con edema macular diabético³⁴. Se evaluaron 287 pacientes procedentes de 25 centros diferentes de 8 países en Europa e Israel. En conjunto, se registró un total de 340 ojos afectados, de los cuales, 171 (50.2%) recibieron inyecciones en serie (444 inyecciones). Se realizaron dos análisis de datos: los recogidos tras administrar una inyección del fármaco objeto de estudio (por inyección: 340 ojos, 762 inyecciones) y los recogidos tras administrarles una serie de inyecciones (serie de inyecciones: 171 ojos, 444 inyecciones), comparando en ambos análisis 1) Pacientes sin tratamiento previo frente a pacientes con tratamiento previo 2) Pacientes con edema macular diabético temprano frente a tardío y 3) pacientes con la diabetes controlada frente a pacientes con diabetes sin control.

El resultado primario de este estudio fue la mejora de la agudeza visual mejor corregida (BCVA) igual o mayor a 15 letras ETDRS desde el inicio. Los resultados secundarios fueron la mejora de 10 o más letras de BCVA, el cambio en el CMT y el tiempo para que la eficacia y seguridad fueran máximas.

Los resultados obtenidos en este estudio fueron los siguientes:

A) Resultados de efectividad

a) Análisis por inyección

De las 762 inyecciones aplicadas en los 340 ojos, 173 vacunas (22.7%) resultaron en una ganancia de agudeza visual de 15 o más letras, 288 (37.8%) en una ganancia de 10 o más letras, 58 (7.6%) en una pérdida de 15 o más letras y 95 (12.5%) en una pérdida de 10 o más letras. Tras la administración del fármaco se produjo una reducción significativa del CMT durante los 6 meses del estudio (figura 11), así como una mejora significativa de la BCVA (figura 12).

En cuanto a los pacientes sin tratamiento previo (243 inyecciones, 119 ojos) y con tratamiento previo (519 inyecciones, 221 ojos), la BCVA media era de 66.8 ± 11.3 y 59.6 ± 13.0 letras ETDRS, respectivamente, siendo significativamente mejor en el grupo de pacientes sin tratamiento previo ($P < 0.0001$). El porcentaje de ganancia de 15 o más letras EDTRS (BCVA) fue significativamente mayor ($P = 0.006$) en el grupo sin tratamiento previo (28.8%) en comparación con el grupo con tratamiento previo (19.8%). El porcentaje de ganancia de 10 o más letras EDTRS fue significativamente mayor ($P = 0.001$) en los pacientes sin tratamiento previo (46.1%) en comparación con los pacientes con tratamiento previo (33.9%). La ganancia media de BCVA fue algo mayor en el grupo sin tratamiento previo (8.1 ± 12.5 letras ETDRS) que en el grupo con tratamiento previo (6.2 ± 10.4 letras EDTRS), siendo no estadísticamente significativo ($P = 0.073$). La disminución del grosor macular central entre los dos grupos no presentó una diferencia significativa ($P = 0.620$).

El grupo de pacientes con EMD temprano incluyó 196 inyecciones y 100 ojos (agudeza visual basal media de 62.0 ± 12.4 letras) y el grupo de pacientes con EMD tardío 466 inyecciones y 200 ojos (agudeza visual basal media de 65.0 ± 12.6 letras). Otras 100 inyecciones se administraron en pacientes con una duración desconocida de la patología. La ganancia de agudeza visual igual o mayor de 15 letras no fue significativamente mayor ($P = 0.06$) en las inyecciones administradas a pacientes con EDM temprano (26.5%) en comparación con las de EMD tardío (20%).

La ganancia de agudeza visual mayor o igual a 10 letras es significativamente mayor ($P = 0.001$) en el grupo de EMD temprano (47.4%) respecto al grupo de

EMD avanzado (33.9%). La disminución de la agudeza visual mayor o igual de 10 letras en el grupo de EMD temprano (8.2%) es significativamente menor ($P=0.029$) que en el otro grupo (13.4%). La disminución de la agudeza visual mayor o igual a 15 letras no es significativamente distinta ($P=0.383$) entre ambos grupos (5.6% en el EMD temprano y 7.1% en el otro grupo).

Se administraron 386 inyecciones (172 ojos) a pacientes con una diabetes controlada (HbA1c inferior o igual a 8%), 248 inyecciones (110 ojos) a pacientes con diabetes no controlada (HbA1c superior a 8%) y 128 inyecciones (58 ojos) a pacientes con un control desconocido de la diabetes. El porcentaje de ganancia de agudeza visual mayor o igual a 15 letras en el grupo de diabetes controlada es de 24.4% y en el de diabetes no controlada de 20.2%, no difiriendo significativamente ($P = 0.219$) entre ellos. Tampoco difiere significativamente el porcentaje de ganancia de 10 o más letras (39.4% y 35.5%, respectivamente). En cambio, la disminución de la agudeza visual en 10 o más letras es significativamente menor ($P=0.023$) en los pacientes con diabetes controlada (10.1%) que en los pacientes con diabetes descontrolada (16.1%) y la pérdida de 15 o más letras también presenta una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.025$) entre ambos grupos (5.7% y 10.5%, respectivamente).

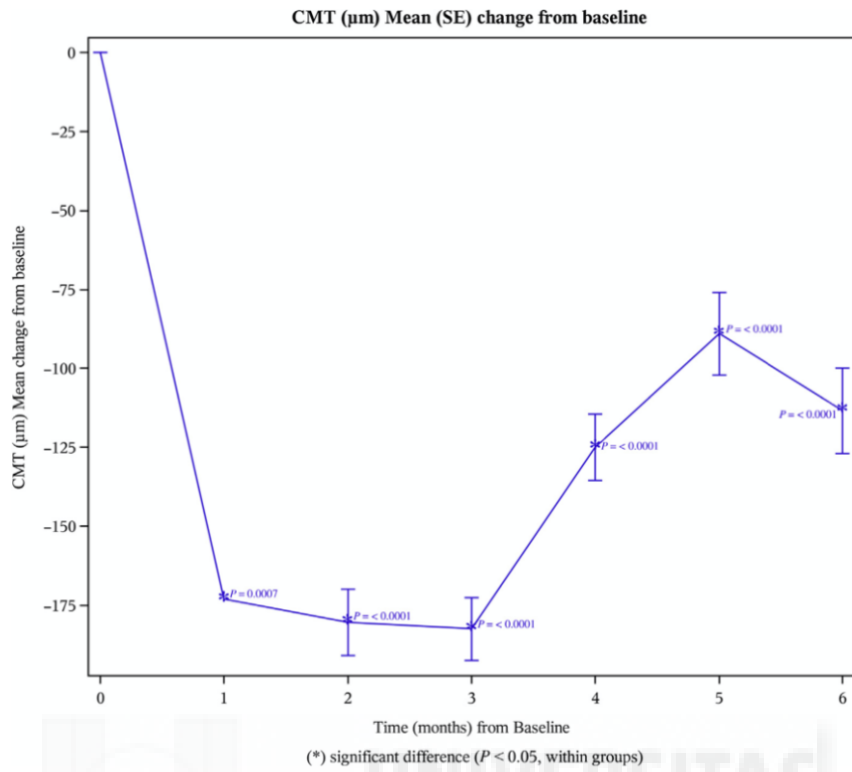


Figura 11. Cambios en el CMT tras la inyección intravítrea de dexametasona³⁴.

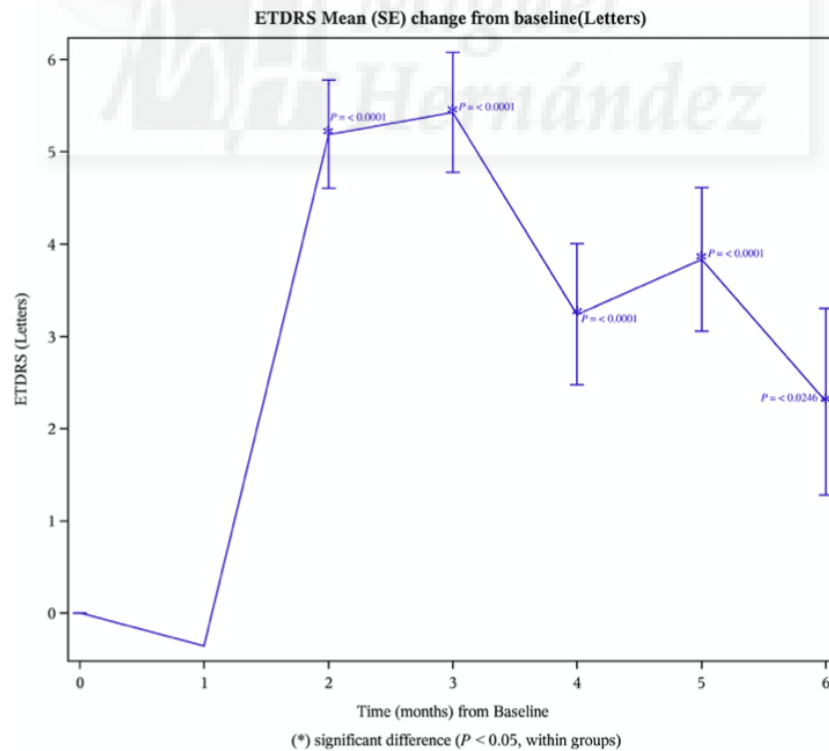


Figura 12. Cambios en la BCVA (letras ETDRS) tras el implante de dexametasona en la cohorte entera (análisis por inyección)³⁴.

b) Análisis por series de inyección

Se evaluaron 171 ojos de 150 pacientes y se administraron 440 inyecciones. El porcentaje de mejora de la agudeza visual en 15 o más y en 10 o más letras ETDRS fue del 20.5% (35 ojos) y 35.7% (61 ojos), respectivamente. La reducción de la agudeza visual en 15 o más y en 10 o más letras fue del 7.0% (12 ojos) y 12.3% (21 ojos), respectivamente. El cambio medio del CMT fue de -151 ± 197 μm .

De 171 ojos, 53 no recibieron un tratamiento previo y 118 sí fueron previamente tratados. La BCVA basal fue significativamente mayor ($P=0.026$) en el grupo sin tratamiento previo (59.4 ± 13.2 letras ETDRS) que en el grupo con tratamiento previo (55.2 ± 13.2 letras ETDRS). El porcentaje de mejora de la BCVA en 10 o más letras fue significativamente mejor ($P=0.003$) en el grupo sin tratamiento (34.0%) que en tratado previamente (14.4%). De igual manera, el porcentaje de mejora de la BCVA en 10 o más letras ETDRS fue significativamente mayor ($P=0.003$) en el grupo sin tratamiento previo (49.1%) que en el grupo con tratamiento previo (29.7%).

El grupo de pacientes con EMD temprano incluyó 40 ojos, el de pacientes con EMD tardío 114 ojos y los 17 ojos restantes se desconocía la duración de la patología. La BCVA basal media en ambos grupos fue similar ($P=0.470$). El porcentaje de mejora de la BCVA en 15 o más letras no presentó una diferencia significativa ($P=0.177$) entre los grupos de EMD temprano y tardío (27.5% y 17.5%, respectivamente), al igual que el porcentaje de mejora en 10 o más letras (47.5% y 31.6%, respectivamente [$P=0.07$]). La mejora del CMT no fue estadísticamente significativamente ($P=0.354$) entre ambos grupos (-182 ± 196 y -144 ± 2014 μm , respectivamente).

De los 171 ojos, 93 pertenecían a pacientes con diabetes controlada, 49 a pacientes con diabetes sin control y los 29 ojos restantes se desconocía su HbA1c. La BCVA basal media era similar entre ambos grupos ($P=0.500$). La mejora de la BCVA de 15 o más letras ETDRS no fue significativamente diferente ($P=0.997$) entre ambos grupos (20.4% en el grupo de diabetes controlada y 20.4% en el grupo de diabetes no controlada). El porcentaje del incremento de la BCVA en 10 o más letras no presentó diferencias significativas ($P=0.833$) entre

el grupo de diabetes controlada (34.4%) y el grupo con diabetes no controlada (32.7%). El CMT medio basal fue significativamente diferente ($P=0.01$) entre ambos grupos, siendo ligeramente superior en el grupo de pacientes con diabetes controlada ($594\pm 151\ \mu\text{m}$) respecto al grupo con diabetes no controlada ($P=491\pm 167\ \mu\text{m}$). El cambio del CMT fue similar ($P=0.132$) en ambos grupos ($-168\pm 215\ \mu\text{m}$ en el grupo con diabetes controlada y $-110\pm 171\ \mu\text{m}$ en el otro).

c) Resultados de seguridad

La elevación de la presión ocular superior a los 25 mmHg tuvo lugar en el 7.9% de los participantes y no se informó de endoftalmitis. Este estudio de cohortes demostró que la dexametasona intraocular es un tratamiento seguro y eficaz para el edema macular diabético.

4.3. TRIAMCINOLONA

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 54 pacientes con edema macular diabético y se evaluaron durante 6 meses³⁵. En total hubo 60 ojos en tratamiento, 30 (28 pacientes) se trataron con fotocoagulación láser y los otros 30 (26 pacientes) se combinó la fotocoagulación laser y la administración intravítrea de acetónido de triamcinolona (4 mg, 0.1 mL). Adicionalmente, se realizó un estudio retrospectivo de 20 ojos (20 pacientes) a los que se le administró únicamente triamcinolona intravítrea y se comparó con los otros dos grupos (fotocoagulación láser y combinación de láser con triamcinolona). Se evaluó la agudeza visual mejor corregida (BCVA) en escala logarítmica del mínimo ángulo de resolución (MAR) (logMAR) y también el grosor macular central (CMT).

A) Resultados de eficacia

Los resultados de la BCVA en el grupo del tratamiento con láser fueron una mejora significativa ($P=0.01$) respecto a la BCVA inicial (0.53 ± 0.32) en el mes 6 (0.46 ± 0.19), mientras que la BCVA en el mes 1 (0.51 ± 0.29) y en el mes 3

(0.50 ± 0.26) no presentaron diferencias significativas respecto al inicio ($P=0.255$ y $P=0.139$, respectivamente) (figura 13). El CMT basal de este grupo fue de 519 ± 55.1 μm y presentó una mayor reducción significativa ($P=0.002$) en el mes 6 (482.8 ± 14.5 μm), mientras que en el mes 1 (508.9 ± 32.9 μm) y en el mes 3 (497 ± 18.6 μm) no presentaron diferencias significativas ($P=0.253$ y $P=0.172$, respectivamente) (figura 14).

La BCVA inicial en el grupo de tratamiento combinado de láser con triamcinolona intravítrea fue de 0.59 ± 0.29 , mientras que en el mes 1 fue de 0.31 ± 0.21 ($P<0.001$), en el mes 3 de 0.34 ± 0.17 ($P<0.001$) y en el mes 6 de 0.40 ± 0.26 ($P<0.001$), presentando diferencias significativas en los 3 puntos (figura 13). La CMT inicial fue de 498.2 ± 19.8 μm y presentó una reducción significativa ($P<0.001$ en todos los puntos) en el mes 1 (465.7 ± 12.1 μm), en el mes 3 (455.5 ± 12.3 μm) y en el mes 6 (478.7 ± 9.0 μm) (figura 14).

La variación media de BCVA fue significativamente mayor en el grupo de láser en combinación con triamcinolona ($P=0.003$) que en el grupo donde se empleó el láser solo ($P=0.006$) durante los meses 1 y 3. Sin embargo, en el mes 6 no se observaron diferencias significativas en ninguno de estos dos grupos ($P=0.058$) (figura 13).

La reducción media del CMT durante los meses 1 y 3 fue significativamente mayor en el grupo de la combinación de triamcinolona y láser ($P<0.001$) que en el del láser solo ($P<0.001$), mientras que no hubo diferencias significativas en el mes 6 ($P=0.203$) (figura 14).

Respecto al grupo que se le administró triamcinolona intravítrea solo, la BCVA ganada en este grupo fue mayor en el mes 1 y 3 que en el grupo de láser combinado con triamcinolona, mientras que en el mes 6 no hubo diferencias significativas entre ambos (tabla 2). En cuanto al CMT, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en el mes 1, 3 y 6 (tabla 3).

BCVA (logMAR) del grupo de triamcinolona	Tiempo (mes)
0.54±0.14	0
0.32±0.11	1
0.34±0.10	3
0.40±0.12	6

Tabla 2: BCVA (logMAR) del grupo al que se le administró exclusivamente triamcinolona al inicio y a los meses 1, 3 y 6.

CMT (µm) del grupo de triamcinolona	Tiempo (mes)
506.9±33.1	0
469.2±30.5	1
455.9±16.5	3
478.9±17.1	6

Tabla 3: Variación del CMT del grupo al que se le administró solo triamcinolona durante el período del estudio

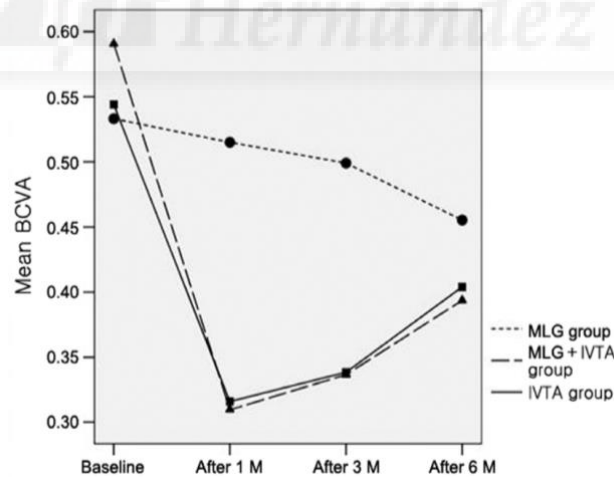


Figura 13. BCVA (logMAR) en ojos afectados por EMD. En el grupo MLG (fotocoagulación láser) y en el IVTA (acetónido de triamcinolona intravítrea) los valores fueron significativamente menores en todos los puntos. Los valores para los grupos de MLG+IVTA e IVTA fueron significativamente menores en el mes 1 y 3 en comparación con el grupo MLG, pero no presentaron diferencias significativas en el mes 6. No se observaron diferencias entre los grupos IVTA y MLG+IVTA³⁵.

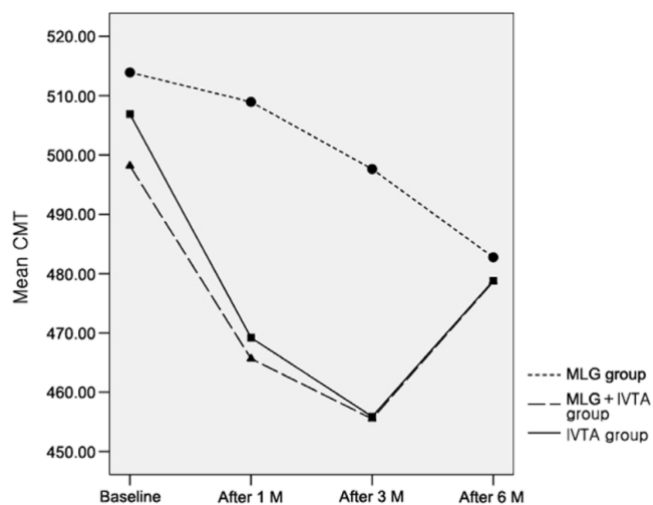


Figura 14. CMT en ojos con EMD. En los grupos IVTA y MLG+IVTA los valores fueron significativamente menores respecto al inicio en todos los puntos observados. Los valores del grupo MLG+IVTA y del grupo IVTA fueron significativamente menores en el mes 1 y 3 en comparación con el grupo MLG, pero no presentaron diferencias significativas en el mes 6. No se observaron diferencias entre los grupos IVTA y MLG+IVTA³⁵.

B) Resultados de seguridad

En cuanto a las reacciones adversas, a las 2 semanas de tratamiento, se produjo un aumento temporal de la PIO en 15 de 60 ojos (25%). Se normalizó tras emplear medicación (gotas para el glaucoma). Durante los 6 meses de estudio ningún paciente requirió cirugía para las cataratas.

5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

1. El EMD es una patología multifactorial en el que se produce una pérdida de visión. Un aumento de diferentes citocinas proinflamatorias y la activación del VEGF y otros factores de crecimiento intervienen en su desarrollo. Por ello, los corticosteroides, al ser unos potentes antiinflamatorios, inhiben la síntesis de prostaglandinas inflamatorias, reducen los niveles de citocinas proinflamatorias e inhiben la activación de VEGF, estabilizando la membrana hematorretiniana.
2. La eficacia de los corticosteroides empleados en el EMD (dexametasona, fluocinolona y triamcinolona) queda demostrada en los resultados de los ensayos clínicos, al mejorar la agudeza visual y disminuir el grosor macular central. También, son fármacos seguros, ya que no producen efectos adversos que pongan en peligro la integridad física o la vida del paciente. En cuanto a los efectos adversos destacan el aumento de la PIO y la aparición de cataratas.
3. Los resultados de los tres ensayos clínicos que evalúan la eficacia y seguridad de los corticosteroides muestran una mejora significativa de la BCVA y del CMT.
4. Al ser implantes de liberación sostenida, los corticosteroides requieren un menor número de inyecciones que el tratamiento con agentes anti-VEGF, lo que supone una mayor comodidad para el paciente y una disminución del riesgo de producirse endoftalmitis.
5. El tratamiento farmacológico del EMD es superior al tratamiento clásico de fotocoagulación láser y tienen un buen perfil de seguridad.
6. Los corticosteroides pueden ser fármacos de primera línea para el EMD junto con los anti-VEGF, ya que presentan un buen perfil de eficacia y seguridad.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Chawan-Saad J, Wu M, Wu A, Wu L. Corticosteroids for Diabetic Macular Edema. *Taiwan J Ophthalmol.* 2019;9(4):233-242. DOI: 10.4103/tjo.tjo_68_19
2. International Diabetes Federation. *Clinical Practice Recommendations for Managing Diabetic Macular Edema.* 2019
3. Strain WD, Cos X, Prünke C. Considerations for management of patients with diabetic macular edema: Optimizing treatment outcomes and minimizing safety concerns through interdisciplinary collaboration. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;126:1-9. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.01.013
4. Bahrami B, Zhu M, Hong T, Chang A. Diabetic macular edema: pathophysiology, management challenges and treatment resistance. *Diabetologia.* 2016;59(8):1594-608. DOI: 10.1007/s00125-016-3974-8
5. Chung YR, Kim YH, Ha SJ, Byeon HE, Cho CH, Kim JH et al. Role of Inflammation in Classification of Diabetic Macular Edema by Optical Coherence Tomography. *J Diabetes Res.* 2019;2019:8164250. DOI: 10.1155/2019/8164250
6. Klaassen I, Van Noorden CJF, Schillingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res.* 2013;34:19-48. DOI: 10.1016/j.preteyres.2013.02.001
7. Le YZ. VEGF production and signaling in Müller glia are critical to modulating vascular function and neuronal integrity in diabetic retinopathy and hypoxic retinal vascular diseases. *Vision Res.* 2017;139:108-114. DOI: 10.1016/j.visres.2017.05.005
8. Reichenbach A, Bringmann A. New functions of Müller cells. *Glia.* 2013;61(5):651-78. DOI: 10.1002/glia.22477
9. Zur D, Igllicki M, Loewenstein A. The Role of Steroids in the Management of Diabetic Macular Edema. *Ophtalmic Res.* 2019;62(4):231-236. DOI: 10.1159/000499540
10. Ehrlich R, Harris A, A Ciulla T, Kheradiya N, Winston DM, Wirostko B. Diabetic macular oedema: physical, physiological and molecular factors contribute to this pathological process. *Acta Ophtalmol.* 2010;88(3):279-91. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01501.x
11. Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Indian J Ophtalmol.* 2018;66(12):1736-1750. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1240_18
12. Qian T, Zhao M, Wan Y, Li MX, Xu X. Comparison of the efficacy and safety of drug therapies for edema secondary to central retinal vein

- occlusion. *BMJ Open*. 2018;8(12):e022700. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022700
13. Liu Y, Cheng J, Gao Y, Qin L, Min X, Zhang M. Efficacy of switching therapy to aflibercept for patients with persistent diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2020;8(6):382. DOI: 10.21037/atm.2020.02.04
 14. Wang J, Xu X, Elliott MH, Zhu M, Le YZ. Müller cell-derived VEGF is essential for diabetes-induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes*. 2010;59(9):2297-305. DOI: 10.2337/db09-1420
 15. Urias EA, Urias GA, Monickaraj F, McGuire P, Das A. Novel therapeutic targets in diabetic macular edema: Beyond VEGF. *Vision Res*. 2017;139:221-227. DOI: 10.1016/j.visres.2017.06.015
 16. Smith RO, Ninchoji T, Gordon E, André H, Dejana E, Vestweber D et al. Vascular permeability in retinopathy is regulated by VEGFR2 Y949 signaling to VE-cadherin. *Elife*. 2020;9:e54056. DOI: 10.7554/eLife.54056
 17. Marinell J, Blanes JI, Escudero JR, Ibáñez V, Rodríguez J. *Fisiopatología. Tratado de pie diabético*. Madrid: Jarpyo Editores.
 18. Safi SZ, Qvist R, Kumar S, Batumalaie K, Bin Ismail IS. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. *Biomed Res Int*. 2014;2014:801269. DOI: 10.1155/2014/801269
 19. Yang Y, Bailey C, Loewenstein A, Massin P. Intravitreal corticosteroids in diabetic macular edema: pharmacokinetic considerations. *Retina*. 2015;35(12):2440-9. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000726
 20. Mansour SE, Browning DJ, Wong K, Flynn Jr HW, Bhavsar AR. The Evolving Treatment of Diabetic Retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:653-678. DOI: 10.2147/OPHTH.S236637
 21. Choi MY, Jee D, Kwon JW. Characteristics of diabetic macular edema patients refractory to anti-VEGF treatments and a dexamethasone implant. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222364. DOI: 10.1371/journal.pone.0222364
 22. Urbancic M, Klobucar P, Zupan M, Urbancic K, Lavric A. Anti-VEGF Treatment of Diabetic Macular Edema: Two-Year Visual Outcomes in Routine Clinical Practice. *J Ophthalmol*. 2020;2020:6979758. DOI: 10.1155/2020/6979758
 23. Fogli S, Del Re M, Rofi E, Posarelli C, Figus M, Danesi R. Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *Eye (Lond)*. 2018;32(6):1010-1020. DOI: 10.1038/s41433-018-0021-7
 24. Base de Datos de Información Sanitaria BOT PLUS. P.A. relacionados con la enfermedad: EDEMA MACULAR DIABETICO. Recuperado de <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?a&indicaciones=1&Buscar.x=1&tipoBusqueda=PAENF&codenf=13061>

25. Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med.* 2020;15(2):199-210. DOI: 10.1007/s11739-019-02253-7
26. Van Wijngaarden P, Qureshi SH. Inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the management of neovascular age-related macular degeneration: a review of current practice. *Clin Exp Optom.* 2008;91(5):427-37. DOI: 10.1111/j.1444-0938.2008.00305.x
27. Pieramici DJ, Rabena MD. Anti-VEGF therapy: comparison of current and future agents. *Eye (Lond).* 2008;22(10):1330-6. DOI: 10.1038/eye.2008.88
28. Lode HE, Gjolberg TT, Foss S, Sivertsen MS, Brustugun J, Andersson Y, et al. A new method for pharmaceutical compounding and storage of anti-VEGF biologics for intravitreal use in silicone oil-free prefilled plastic syringes. *Sci Rep.* 2019;9(1):18021. DOI: 10.1038/s41598-019-54226-7
29. Estebainha R, Goldhardt R, Falcao M. A New Approach for Diabetic Macular Edema Treatment: review of clinical practice results with 0.19 mg fluocinolone acetonide intravitreal implant including vitrectomized eyes. *Curr Ophthalmol Rep.* 2020;8(1):1-10. DOI: 10.1007/s40135-020-00225-1
30. Nicolò M, Musetti D, Marengo M, Cotti L, Bonetto M, Giacomini, et al. Real-Life Management of Diabetic Macular Edema with Dexamethasone Intravitreal Implant: A Retrospective Analysis of Long-Term Clinical Outcomes. *J Ophthalmol.* 2020;2020:4860743. DOI: 10.1155/2020/4860743
31. Whitcup SM, Cidlowski JA, Csaky KG, Ambati J. Pharmacology of Corticosteroids for Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(1):1-12. DOI: 10.1167/iovs.17-22259
32. Base de Datos de Información Sanitaria BOT PLUS. P.A. relacionados con la enfermedad: EDEMA MACULAR DIABETICO. Recuperado de <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?a&indicaciones=1&Buscar.x=1&tipoBusqueda=PAENF&codenf=13061>
33. Augustin AJ, Bopp S, Fechner M, Holz F, Sandmer D, Winkgen AM, et al. Three-year results from the Retro-IDEAL study: Real-world data from diabetic macular edema (DME) patients treated with ILUVIEN (0.19 mg fluocinolone acetonide implant). *Eur J Ophthalmol.* 2020;30(2):382-391. DOI: 10.1177/1120672119834474
34. Rosenblatt A, Udaondo P, Cunha-Vaz J, Sivaprasad S, Bandello F, Lanzetta P, et al. A Collaborative Retrospective Study on the Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) in Patients with Diabetic Macular Edema: The European DME Registry Study. *Ophthalmology.* 2020;127(3):377-393. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.10.005

35. Lee HY, Lee SY, Park JS. Comparison of photocoagulation with combined intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol.* 2009;23(3):153-8. DOI: 10.3341/kjo.2009.23.3.153

