

Corticoides en el edema macular diabético

Corticosteroids for Diabetic Macular Edema

J. Zaranz-Ventura, JJ. Escobar Barranco, B. Pina Marín

Resumen

El edema macular diabético (EMD) muestra características similares a las de una respuesta inflamatoria local, crónica y de bajo grado. Los corticoides (CT) consiguen hacer una disrupción del bucle de retroalimentación de los factores proinflamatorios que ocurre en el EMD. Los principales CT empleados de forma intravítreos son: la dexametasona (DEX), el acetónido de triamcinolona (TA) y el acetónido de fluocinolona (FA). El reciente desarrollo tecnológico de dispositivos de liberación sostenida, unido a la estandarización de las técnicas de inyección intravítreos, ha dado paso a una nueva generación de fármacos con propiedades optimizadas respecto al uso de la TA convencional, relativas a una mayor duración de la acción del CT reduciendo la necesidad de reinyección para un efecto terapéutico sostenido. El implante reabsorbible Ozurdex® (Allergan, Irvine, CA, USA) proporciona una dosis de 0.7mg de DEX con una duración de 4-6 meses, obteniéndose mejoría visual y anatómica marcada, con un perfil de seguridad mejorado respecto a la TA convencional. Existe evidencia, tanto en ensayos clínicos como en práctica clínica real de la eficacia, del implante en EMD en ojos naïve, previamente tratados, en ojos vitrectomizados y en combinación con fotocoagulación. El implante no reabsorbible de FA Iluvien® (Alimera Sciences Inc., Alpharetta, GA, USA) proporciona una dosis de 0.2 mcg/día, siguiendo una cinética de orden 0, mostrando una mejoría significativa en AV y grosor foveal hasta 3 años después de una inyección única, pero con una elevada tasa de formación de catarata y elevación de PIO en los ensayos clínicos. Estos resultados todavía deben ser corroborados en estudios de vida real para evaluar el lugar de este implante en el arsenal terapéutico para el EMD.

Resum

L'edema macular diabètic (EMD) presenta característiques similars a les d' una resposta inflamatòria local, crònica i de baix grau. Els corticoides (CT) aconsegueixen fer una disrupció del bucle de retroalimentació dels factors proinflamatoriis que té lloc a l'EMD. Els principals CT utilitzats de forma intravítreos són: la dexametasona (DEX), l'acetònid de triamcinolona (TA) i l'acetònid de fluocinolona (FA). El desenvolupament de dispositius d'alliberament sostinguda, unit a l'estandardització de les tècniques d'injecció intravítria, ha donat pas a una nova generació de fàrmacs amb propietats optimitzades respecte a l'ús de la TA convencional, relatives a una duració més gran de l'acció del CT reduint la necessitat de reinjecció per a un efecte terapèutic sostingut. L'implant reabsorbible Ozurdex® (Allergan, Irvine, CA, USA) proporciona una dosi de 0,7mg de DEX amb una durada de 4-6 mesos, obtenint una millora visual i anatómica marcada, amb un perfil de seguretat millorat respecte a la TA convencional. Existeix evidència, tant en estudis clínics com a la pràctica clínica real, de l'eficàcia de l'implant en EMD en ulls naïve previament tractats, en ulls vitrectomitzats i en combinació amb fotocoagulació. L'implant no reabsorbible de FA Iluvien® (Alimera Sciences Inc., Alpharetta, GA, USA) proporciona una dosi de 0,2 mcg/dia, seguint una cinètica d'ordre 0, mostrant una millora significativa en AV i espessor foveal fins 3 anys després d'una injecció única, però amb una elevada taxa de formació de catarata i elevació de PIO en els estudis clínics. Aquests resultats encara han de ser corroborats en estudis de vida real per avaluar el puesto d'aquest implant en l'arsenal terapèutic pel EMD.

Abstract

Diabetic Macular Edema (DME) is mainly a local, chronic low grade inflammatory process. Steroids disrupt the cycle of proinflammatory cytokines blocking several inflammatory pathways involved in the process. The main steroids used intravitreally are triamcinolone acetonide (TA), dexamethasone (DEX) and fluocinolone acetonide (FA). In recent years, advances in slow release devices technology and the standardization of intravitreal injection procedures have made possible the development of a new generation of drugs with optimized properties compared to conventional TA, essentially directed to achieve a longer steroid effect duration and therefore decrease the need for frequent injections to achieve a sustained effect. The bioerodible implant Ozurdex® (Allergan, Irvine, CA, USA) releases DEX 0.7mg for 4-5 months, obtaining good visual and anatomical improvements with a better safety profile than conventional TA. Its efficacy in DME has been proven in clinical trials and real life studies in naïve, previously treated and vitrectomized eyes, and also in combination with laser photocoagulation. The non-erodible FA implant Iluvien® (Alimera Sciences Inc., Alpharetta, GA, USA) releases 0.2 mcg/day following a 0 order kinetics, with good visual and anatomical outcomes up to 3 years with a single implant but associating a significant rate of cataract formation and IOP elevation, always in a clinical trial context. These promising results are yet to be evaluated in a real life scenario to determine its place in the current DME treatment scheme.

7.3. Corticoides en el edema macular diabético

Corticosteroids for Diabetic Macular Edema

J. Zarzanz-Ventura¹, JJ. Escobar Barranco², B. Pina Marín³

¹Oftalmólogo especialista en Vítreo-Retina. Institut Clínic d’Oftalmología (ICO). Hospital Universitari Sagrat Cor – Hospital Clínic. Barcelona.

²Jefe de Servicio de Oftalmología y Oftalmólogo especialista en Vítreo-Retina. Hospital Dos de Maig. Barcelona. ³Oftalmólogo especialista en Vítreo-Retina. Hospital Dos de Maig. Barcelona.

Correspondencia:

José Juan Escobar Barranco

E-mail: Escobarjou@yahoo.es

El edema macular diabético (EMD) provoca una gran limitación de la calidad de vida a causa de un deterioro significativo de la función visual, que fácilmente, sin tratamiento adecuado y urgente, se convierte en irreversible. En cuanto a su etiopatogenia, sabemos que es de origen multifactorial y sumamente compleja, lo cual hace que se convierta en una patología de abordaje complicado.

En diversos ensayos clínicos que estudian la efectividad de los fármacos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) en el EMD, en el 25-40% de los pacientes no se consigue una eliminación completa del EMD y el fármaco en estudio no funciona de forma óptima¹⁻³. Tras una inducción y carga de varios meses (entre 3 y 6) y una respuesta parcial respecto a una reducción del grosor macular inferior al 10-20%, estos pacientes son denominados como no respondedores, aunque en realidad son respondedores parciales. Este hecho puede justificar la necesidad de combinar o cambiar a otra línea de tratamiento, y dado que la inflamación posee un importante rol en la patogénesis del EMD, el uso de corticoides resulta de interés⁴.

Rol de la inflamación en el edema macular diabético

Los cambios iniciales en la microvascularización retiniana debidos a la diabetes incluyen el engrosamiento de la membrana basal de

los capilares, pérdida de los pericitos, hiperpermeabilidad vascular y dilatación de los capilares retinianos. Las altas concentraciones de glucosa inducen disfunciones endoteliales que conducen a la rotura de la barrera hematorretiniana y al leakage vascular retiniano, a la extravasación de plasma y al edema de los tejidos. El EMD tiene características similares a las de una respuesta inflamatoria local, crónica y de bajo grado. El vítreo de los diabéticos muestra evidencias de inflamación activa y contiene altos niveles de citocinas proinflamatorias y bajos de proteínas antiinflamatorias.

El uso de corticoides intravítreos para el tratamiento del EMD ha sido evaluado en diversos ensayos clínicos, demostrando que consiguen estabilizar la vascularización retiniana existente y que tienen un efecto antiangiogénico, suprimiendo directamente la producción de los factores antiangiogénicos, incluidos los VEGF⁵, y reduciendo la formación de neovasos. Los corticoides consiguen hacer una disrupción del bucle de retroalimentación de los factores proinflamatorios que ocurre en el EMD. También reducen la leucostasis⁶ retiniana y la expresión de ICAM-1 en el endotelio vascular, y controlan la edematización de las células de Muller gracias a la regulación positiva de los canales transcelulares de acuaporina-4 y de potasio^{7,8}.

Los principales corticoides empleados de forma intraocular son la dexametasona, el acetónido de triamcinolona y el acetónido de fluocinolona. Mientras los tres fármacos presentan similitudes

en cuanto a la afinidad de unión a los receptores glucocorticoideos (dexametasona 5,4 nm, fluocinolona 2,0 nm, triamcinolona 1,5 nm)⁹ y activación de los mismos en ensayos GeneBLAzer, la principal diferencia entre ellos es su liposolubilidad (Tabla 1). La fluocinolona presenta un marcado carácter lipofílico, seguida de la triamcinolona y por último de la dexametasona, que es marcadamente hidrofílica. Esta característica parece tener implicaciones en el perfil de seguridad y en la potencia relativa de dichos fármacos. En primer lugar, la afinidad de los glucocorticoideos por el cristalino y la malla trabecular parece ser dependiente el carácter lipofílico de los fármacos^{10,11}, y la tasa de formación de cataratas y desarrollo de glaucoma parece seguir esta tendencia (fluocinolona > triamcinolona > dexametasona)^{10,12}. En segundo lugar, el carácter hidrofílico de la dexametasona le permite alcanzar concentraciones intravítreas más altas, hasta ser cinco veces más potente que la triamcinolona y 20 veces más potente que la fluocinolona, pero con una vida media corta que reduce su utilidad clínica para uso intraocular en su preparación habitual de uso intravenoso¹³⁻¹⁵. Sin embargo, aunque la vida media plasmática difiere entre unos y otros fármacos por este motivo, paradójicamente, una vez inyectados de forma intravítreo, la tasa de eliminación es similar y en los tres casos la fracción solubilizada se aclara rápidamente del vítreo, con una vida media de 2-3 horas¹⁴. Por ello, para una duración

prolongada de la acción es preciso administrar los compuestos mediante disolución de cristales (triamcinolona convencional) o mediante liberación controlada desde un reservorio (dispositivos de liberación de dexametasona, fluocinolona o triamcinolona)¹¹.

El tratamiento del EMD mediante fármacos de administración intravítreo comprende los fármacos anti-VEGF, que han demostrado su eficacia en diversos ensayos clínicos aleatorizados^{1,2}, y los corticoides, incluidos en numerosos protocolos europeos para determinados tipos de edemas difusos en pacientes pseudofáquicos, en pacientes con EMD persistente y respuesta subóptima a los anti-VEGF, y en pacientes con comorbilidad sistémica vascular. El reciente desarrollo tecnológico de dispositivos de liberación sostenida, unido a la estandarización de las técnicas de inyección intravítreo, ha dado paso a una nueva generación de fármacos con propiedades optimizadas respecto al uso de la triamcinolona convencional, relativas a una mayor duración de la acción corticoidea reduciendo la necesidad de reinyección para un efecto terapéutico sostenido (Figura 1)^{11,16-18}. Mientras las ventajas de esta disminución de la frecuencia de reinyección son evidentes al reducir los riesgos derivados del procedimiento (p. ej., endoftalmitis, desprendimientos de retina, uveítis plásticas, etc.), los inconvenientes están relacionados con un perfil variable

	Acetónido de triamcinolona (Kenalog®/Trigón®)	Acetónido de fluocinolona (Retisert®)	Dexametasona (Ozurdex®)	Acetónido de fluocinolona (Iluvien®)
Solubilidad en agua	21 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	50 µg/ml
Vida media en vítreo (solubilizado)	18 días	2-3 horas	3,5 horas	2-3 horas
Potencia relativa	1	× 0,4	× 3-5	× 0,4
Farmacocinética (eliminación vítreo)	Orden 1	Orden 0	Orden 1	Orden 0
Vía de administración	Intravítreo	Quirúrgica	Intravítreo	Intravítreo
Biodegradable	Sí	No	Sí	No
Marco	Uso fuera de indicación (off label)	Estados Unidos (aprobado por la FDA)	Europa y Estados Unidos (aprobado por la EMA y la FDA)	Europa y Estados Unidos (aprobado por la EMA y la FDA)

EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA: Food and Drug Administration.
Adaptada de: Haziolan D, Pleyer U. Think global-act local: intravitreal drug delivery systems in chronic noninfectious uveitis. *Ophthalmic Res.* 2013;49(2):59-65.

Tabla 1. Propiedades farmacocinéticas de los distintos tipos de dispositivos en relación al acetónido de triamcinolona.

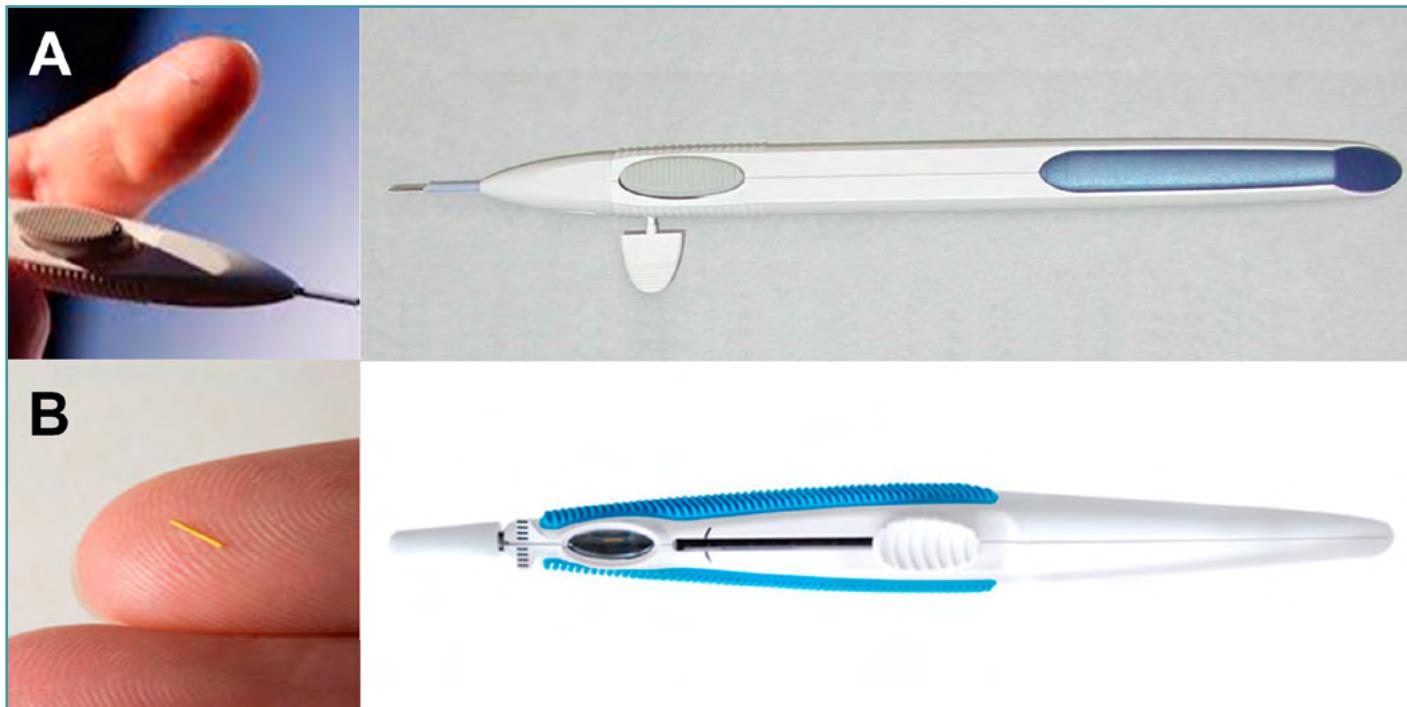


Figura 1. Dispositivos intravitreos de liberación prolongada de corticoides. **(A).** Implante biodegradable de Dexametasona Ozurdex® (izquierda, Allergan International, Irvine, CA, USA) y aplicador con aguja de 22G (derecha). **(B).** Implante no reabsorbible de Fluocinolona Iluvien® (izquierda, Alimera Sciences, Alpharetta, GA, USA) y aplicador con aguja de 25G (derecha). (Imágenes reproducidas con permiso de Allergan y Alimera Sciences).

de efectos adversos relacionados principalmente con la elevación de la presión intraocular (PIO) y el desarrollo de cataratas, entre otros menos frecuentes.

En los últimos años, algunos estudios de práctica clínica real demuestran la utilidad de los corticoides en el tratamiento de los pacientes tanto con EMD naïve como previamente tratados con otras opciones (p. ej., anti-VEGF, láser)^{19,20}.

Triamcinolona

La seguridad y la eficacia de la triamcinolona intravítreos ha sido evaluada en numerosos ensayos clínicos^{21,22}. Sin embargo, su uso se ha visto limitado por la posibilidad de efectos adversos oculares, como el aumento de la PIO y la progresión de la catarata. El Protocolo B de DRCR.net demostró la superioridad de la terapia con láser frente a la triamcinolona intravítreos²³, debido a que la probabilidad acumulada de cirugía de cataratas a los 3 años era del 83% en el grupo de 4 mg de triamcinolona en comparación con un 31% en la rama de terapia láser. La otra principal compli-

cación ocular fue que, a los 3 años, aproximadamente el 33% de los pacientes que recibieron 4 mg de triamcinolona experimentaron un incremento de la PIO >10 mmHg. Similares resultados encontramos en el Protocolo I de DRCR.net: la agudeza visual (AV) en el grupo con triamcinolona + láser era 1,5 letras peor comparada con el grupo sham + láser, y en el grupo con triamcinolona fue reportado un mayor número de incrementos de la PIO y de cirugía de cataratas²⁴.

Debido a su perfil de seguridad, en los recientes protocolos en estudio para el tratamiento del EMD el uso de triamcinolona ha sido denostado, en parte debido a la irrupción de los nuevos dispositivos de liberación sostenida de dexametasona con un mejor perfil de seguridad.

Dexametasonas

El implante de Ozurdex® (Allergan, Irvine, CA, USA) proporciona una dosis de 0,7 mg de dexametasona sin conservantes vehiculizada en un polímero biodegradable sólido compuesto de una



Figura 2. Imagen de la disposición en la cavidad intravítreo del implante de dexametasona empleado en el tratamiento del edema macular diabético.

matriz de ácido poliláctico y ácido coglicálico (PLGA, Novadur®). Tiene una forma cilíndrica de dimensiones $6,5 \times 0,45$ mm, y una vez inyectado es degradado gradualmente, en primera instancia a ácido láctico y ácido glicólico, y después en forma de agua y dióxido de carbono (CO_2), siendo reabsorbido en un período de 4-6 meses. El implante de Ozurdex® viene precargado en un inyector de 22G y se administra mediante inyección intravítreo, vía *pars plana* sin sutura, con una técnica en dos planos tras desplazar la conjuntiva (de modo similar a los trocares de vitrectomía *pars plana* sin sutura) (Figura 2).

La Food and Drugs Administration (FDA) aprobó los implantes de dexametasona para el tratamiento del EMD basándose en el estudio MEAD, un ensayo de fase III, multicéntrico, enmascarado y aleatorizado, con implantes de 700 µg, 350 µg u observación ($n = 1.048$), que evaluó la eficacia y la seguridad de los implantes de dexametasona en el tratamiento del EMD²⁵. A los 3 años, el estudio demostró que el 22,2% de los pacientes tratados experimentaron un incremento >15 letras (media de 4,1 tratamientos a 36 meses) en comparación con el 12% en el grupo de observación. Se objetivó una mejoría significativa en los valores del grosor central y en el *leakage* angiográfico en comparación con el grupo de

observación²⁶. Un subanálisis en pacientes pseudofáquicos del estudio MEAD reveló mejores resultados visuales, una vez excluido el factor confusor de la progresión de la catarata en pacientes fáquicos. Cabe recordar que en la cohorte total del MEAD un 59,4% de los ojos requirieron cirugía de catarata, si bien un 85% de los ojos tenían algún grado de opacidad del cristalino en el momento basal. En cuanto a la elevación de la PIO, el 32% de los ojos tuvieron una $\text{PIO} \geq 25$ mmHg, un 6,6% una $\text{PIO} \geq 35$ mmHg, un 41,5% requirió tratamiento hipotensor y un 0,6% requirió cirugía de glaucoma, por debajo de los datos reportados en series similares para los otros tipos de corticoides (triamcinolona y fluocinolona).

El estudio PLACID²⁷ evaluó el papel de los implantes de dexametasona en combinación con la terapia láser frente a la terapia láser + *sham* en EMD difusos ($n = 253$). El protocolo del ensayo permitía recibir tres tratamientos adicionales con láser y un implante adicional de dexametasona. La ganancia en la AV fue mayor en el grupo de dexametasona y láser en comparación con el grupo de láser + *sham* a los 12 meses (+7,9 vs. +2,3 letras; $p < 0,013$). En el grupo de los implantes de dexametasona se demostró una mayor reducción en el área de *leakage* difuso en la angiografía.

No obstante, el diseño de estos dos estudios se realizó antes del auge del tratamiento farmacológico intravítreo como método de referencia para el EMD. En ambos casos se partía conceptualmente de una duración efectiva del implante de, como mínimo, 6 meses. Este fue el principal obstáculo en dichos estudios para obtener mejores resultados visuales, y también la razón por la que numerosos trabajos independientes del *real-life*, que optan por poder reimplantar nuevamente Ozurdex® antes de los 6 meses, obtienen mejores resultados visuales y demuestran una necesidad de reimplante entre los 4 y 5 meses^{19,20,28}.

El trabajo sobre los implantes de dexametasona en pacientes naïve o refractarios con EMD difuso de Escobar *et al.*²⁰ compara prospectivamente pacientes con EMD refractarios a previos tratamientos ($n = 40$) y naïve ($n = 36$), con la posibilidad de reimplantar Ozurdex® a partir del tercer mes y asociar láser a partir de las 3 semanas. Consigue ganancias significativas de AV en ambos grupos, pero con una ganancia 1 línea de ETDRS superior en los naïve (+14 letras en el 2º mes). Demuestra una utilidad de los implantes en los pacientes refractarios y aun mayor en los naïve, argumentando un menor daño irreversible estructural en la retina en estos pacientes tempranamente tratados. En ambos grupos, el 4º mes es el más habitual en el que se debió

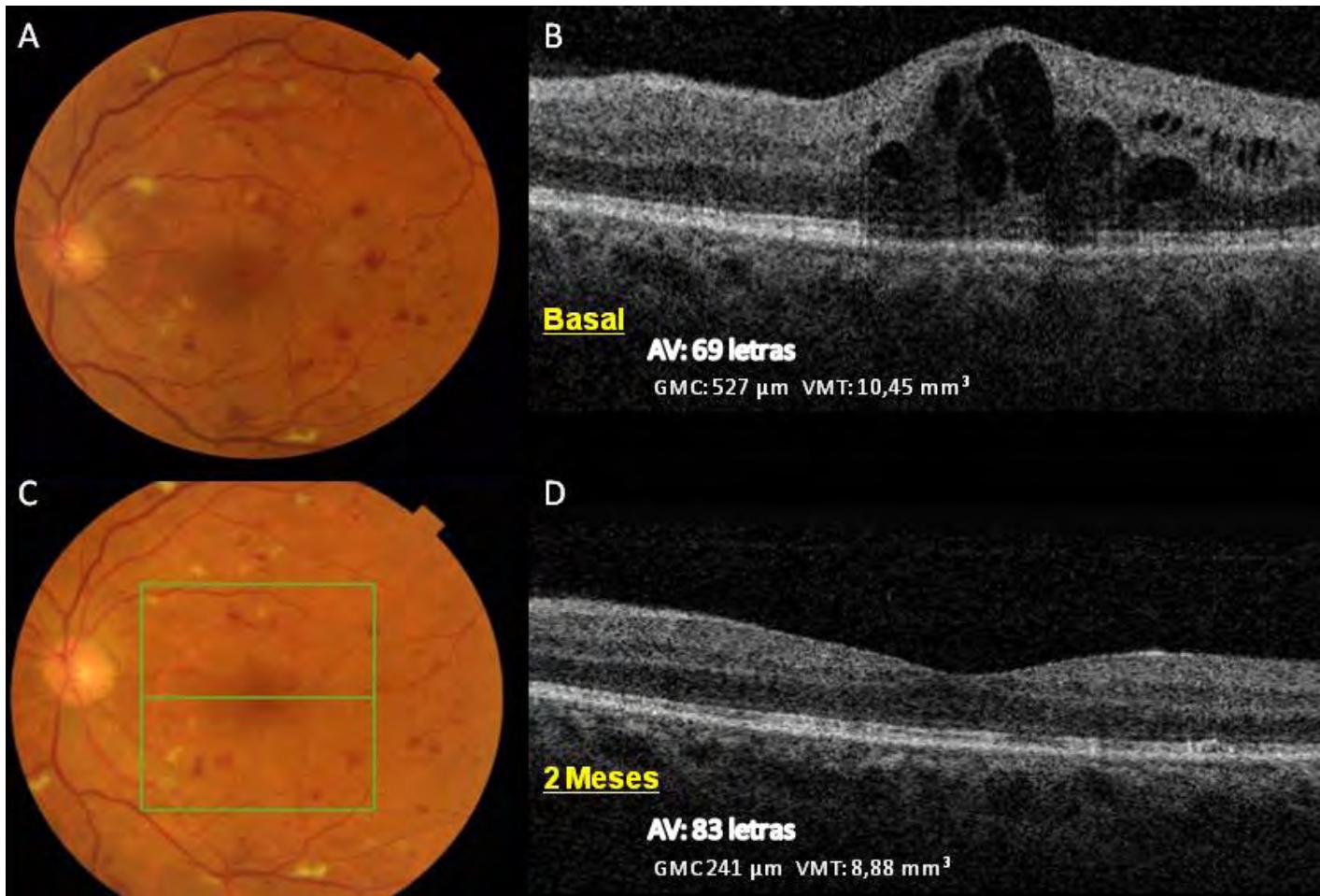


Figura 3. Composición de un caso de edema macular diabético naïve en tratamiento con implantes de dexametasona. Paciente diabético de 58 años de edad con agudeza visual basal de 69 letras, retinopatía diabética no proliferativa grave (**A**) y grosor central macular (GMC) de 527 micras con un volumen macular total (VMT) de 10,45 mm³ (**B**). En la parte inferior (**C** y **D**) se observa la rápida y eficaz respuesta a los implantes de dexametasona en los pacientes naïve en cuanto a parámetros funcionales y anatómicos. En el control de los 2 meses presenta agudeza visual de 83 letras, GMC de 241 micras y VMT de 8,88 mm³.

reimplantar dexametasona, siendo la media de duración de los implantes algo superior en el grupo *naïve* (5,2 vs. 4,8) (Figura 3). En otro estudio retrospectivo francés, el estudio MOZART, también se observa una mejoría superior de la AV en *naïve* que en refractarios (AV final 71 vs. 60 letras ETDRS)¹⁹. Por último, de forma similar, un estudio retrospectivo de la vida real recogiendo una serie larga de casos con EMD ($n = 203$) (Zarranz-Ventura *et al.*, 2016, en revisión) se observaron mejores resultados en pacientes *naïve* ($n = 67$) que en pacientes previamente tratados ($n = 136$). En esta serie, los ojos *naïve* comenzaron tratamiento con mejor AV basal (0,85 vs. 0,95 logMAR, $p = 0,03$) y obtuvieron mejores AV a las 6-8 semanas (0,65 vs. 0,81 logMAR, $p = 0,01$) y a los 3 meses

(0,67 vs. 0,83 logMAR, $p < 0,01$), recibiendo un menor número de inyecciones que los ojos previamente tratados ($1,40 \pm 0,9$ vs. $1,82 \pm 0,9$, $p < 0,001$). Sin embargo, la reducción del grosor central de la retina fue similar en ambos grupos a las 6-8 semanas (-179 vs. -182 micras, $p = 0,87$) y a los 3 meses (-144 vs. 140 micras, $p = 0,80$), remarcando la eficacia del implante incluso en casos con daño crónico estructural.

Actualmente, los hallazgos de los ensayos y la práctica clínica real sugieren que los implantes de dexametasona son efectivos ante los EMD focales, quísticos y difusos, en ojos vitrectomizados y en combinación con fotocoagulación.

Fluocinolona

El acetónido de fluocinolona es un potente corticoide soluble y lipófilo que ha sido formulado en dos tipos de dispositivos de liberación sostenida: Retisert® (Bausch & Lomb) e Iluvien® (Alimera Sciences).

El implante Retisert® es un dispositivo no biodegradable de PVA y laminado de silicona, con unas dimensiones de 5 × 2 × 1,5 mm, que contiene 0,59 mg de acetónido de fluocinolona²⁹. Se inserta a través de una incisión en la *pars plana* y precisa ser suturado a la esclera, donde a través de un puerto central libera fluocinolona con una tasa de liberación de 0,3-0,4 µg/día siguiendo una cinética de orden 0 durante aproximadamente 3 años²⁹.

El uso de Retisert® en el EMD refractario fue evaluado en un estudio a 4 años comparando el implante de dosis comercial (0,59 mg) con el tratamiento convencional mediante láser en una serie larga de pacientes (n = 196)³⁰. A los 3 años, el grupo tratado con el implante mostró una mejoría de tres líneas de AV en un porcentaje significativamente mayor que el tratamiento con láser a los 6 meses (16,8% vs. 1,4%), 1 año (16,4% vs. 8,1%), 2 años (31,8% vs. 9,3%) y 3 años (31,1% vs. 20%). Así mismo, se constató un mayor porcentaje de ojos sin engrosamiento macular central en todos los períodos hasta los 2 años y una menor tasa de progresión en la *Diabetic Retinopathy Severity Score* (DRSS) en todos los períodos analizados hasta 3 años tras la implantación del dispositivo. Como en los estudios precedentes, hubo una elevación de la PIO (≥ 30 mmHg) en el 61,4% de los ojos tratados con el implante, comparado con el 5,8% en el grupo con tratamiento convencional, requiriéndose cirugía de glaucoma en el 33,8% de los ojos implantados con Retisert®. El porcentaje de ojos que requirió cirugía de cataratas a los 4 años fue significativamente mayor con el implante (91% vs. 20%).

Iluvien® es un implante que contiene 0,19 mg de acetónido de fluocinolona. Su eficacia y seguridad en el EMD se evaluó en el ensayo FAMOUS (fase II, n = 37), que demostró un buen control del EMD a más de 1 año³¹. El estudio FAME (*Fluocinolone Acetonide in diabetic Macular Edema*) fue el ensayo de fase III que evaluó el efecto del implante de dosis baja (0,2 µg/día, n = 375) y dosis alta (0,5 µg/día, n = 393) en comparación con una inyección simulada (n = 185) en pacientes con EMD persistente y al menos un tratamiento láser previo, con posibilidad de rescate con láser

a las 6 semanas y retratamiento a partir del primer año³². En este estudio se observó una mejoría significativa en la AV y en el grosor foveal a los 2 años del implante con una única inyección, manteniéndose este efecto a los 3 años³³. Si bien la práctica totalidad de pacientes requirieron cirugía de cataratas, tras esta operación el beneficio visual fue similar al obtenido en pacientes pseudofáquicos, proporcionando un beneficio visual sostenido a largo plazo. Por ello, se considera una opción terapéutica prometedora para el EMD crónico refractario a tratamientos previos cuya eficacia en condiciones de vida real sera evaluada en los próximos años..

Conflictos de intereses

El Dr. Zaranz-Ventura y el Dr. Escobar-Barranco han recibido bolsas de viaje, han realizado presentaciones y han recibido becas de investigación de Allergan. El Dr. Zaranz-Ventura ha sido miembro del European Retina Panel de Allergan.

Bibliografía

- Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.
- Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-54.
- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193-203.
- Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116(1):73-9.
- Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*. 1998;341(2-3):309-15.
- Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(4):1440-4.
- Felinski EA, Antonetti DA. Glucocorticoid regulation of endothelial cell tight junction gene expression: novel treatments for diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 2005;30(11):949-57.
- Dugel PU, Bandello F, Loewenstein A. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1321-35.
- Nehme A, Lobenhofer EK, Stamer WD, Edelman JL. Glucocorticoids with different chemical structures but similar glucocorticoid receptor potency regulate subsets of common and unique genes in human trabecular meshwork cells. *BMC Med Genomics*. 2009;2:58.

10. Thakur A, Kadam R, Kompella UB. Trabecular meshwork and lens partitioning of corticosteroids: implications for elevated intraocular pressure and cataracts. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(7):914-20.
11. De Smet MD. Corticosteroid intravitreal implants. *Dev Ophthalmol.* 2012;51:122-33.
12. De Smet MD, Julian K. The role of steroids in the management of uveitic macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21(Suppl 6):S51-5.
13. London NJ, Chiang A, Haller JA. The dexamethasone drug delivery system: indications and evidence. *Adv Ther.* 2011;28(5):351-66.
14. Edelman JL. Differentiating intraocular glucocorticoids. *Ophthalmologica.* 2010;224(Suppl 1):25-30.
15. Hazirolan D, Pleyer U. Think global-act local: intravitreal drug delivery systems in chronic noninfectious uveitis. *Ophthalmic Res.* 2013;49(2):59-65.
16. Tempest-Roe S, Joshi L, Dick AD, Taylor SR. Local therapies for inflammatory eye disease in translation: past, present and future. *BMC Ophthalmol.* 2013;13(1):39.
17. Wang J, Jiang A, Joshi M, Christoforidis J. Drug delivery implants in the treatment of vitreous inflammation. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:780634.
18. Haghjou N, Soheilian M, Abdekhodaie MJ. Sustained release intraocular drug delivery devices for treatment of uveitis. *J Ophthalmic Vis Res.* 2011;6(4):317-29.
19. Guigou S, Hajjar C, Parrat E, et al. [Multicenter Ozurdex® assessment for diabetic macular edema: MOZART study]. *J Fr Ophthalmol.* 2014;37(6):480-5.
20. Escobar-Barranco JJ, Pina-Marín B, Fernández-Bonet M. Dexamethasone implants in patients with naive or refractory diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica.* 2015;233(3-4):176-85.
21. Gillies MC, McAllister IL, Zhu M, et al. Intravitreal triamcinolone prior to laser treatment of diabetic macular edema: 24-month results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology.* 2011;118(5):866-72.
22. Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology.* 2004;111(2):218-24; discussion 24-5.
23. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2008;115(9):1447-9, 9e1-10.
24. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):609-14.
25. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1904-14.
26. Augustin AJ, Kuppermann BD, Lanzetta P, et al. Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:150.
27. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2013;120(9):1843-51.
28. Lozano López V, Serrano García M, Mantolán Sarmiento C, et al. [A cost-effectiveness study of dexamethasone implants in macular edema]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2015;90(1):14-21.
29. Driot JY, Novack GD, Rittenhouse KD, et al. Ocular pharmacokinetics of fluocinolone acetonide after Retisert intravitreal implantation in rabbits over a 1-year period. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2004;20(3):269-75.
30. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology.* 2011;118(8):1580-7.
31. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Sustained ocular delivery of fluocinolone acetonide by an intravitreal insert. *Ophthalmology.* 2010;117(7):1393-9 e3.
32. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):626-35 e2.
33. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2012;119(10):2125-32.