

Ranibizumab con triamcinolona a necesidad versus dosis bimensual en edema macular diabético

Cortés-Quezada Saúl, Arévalo-Simental Diana Esperanza, Cisneros-Gómez Sonia, Navarro-Sánchez Carmen Dannay, Márquez-Cardona Ernesto T, Jacinto-Buenrostro Jorge, Ontiveros-Pérez Daniel, Mendoza-Adam Guillermo, Soria-Orozco Carmen L, Roig-Melo Enrique A.

Autor para correspondencia

Roig-Melo Enrique A. Servicio de Retina Unidad Oftalmológica de Alta Especialidad "Pablo Jiménez Camarena" Hospital Civil de Guadalajara. Hospital 278.Col. el Retiro, Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico: enriqueroig@retina.com.mx

Palabras clave: edema macular, Ranibizumab, retinopatía diabética, triamcinolona.

Keywords: diabetic retinopathy, macular edema, Ranibizumab, triamcinolone.



Ranibizumab con triamcinolona a necesidad versus dosis bimensual en edema macular diabético

Cortés-Quezada S, Arévalo-Simental DE, Cisneros-Gómez S, Navarro-Sánchez CD, Márquez-Cardona ET, Jacinto-Buenrostro J, Ontiveros-Pérez D, Mendoza-Adam G, Soria-Orozco CL, Roig-Melo EA.

Resumen

Introducción

Desde la aparición del tratamiento del edema macular diabético con antiangiogénicos hace más de 10 años, diferentes esquemas de inyección han sido utilizados, desde la aplicación mensual, a necesidad o tratar y extender, sin embargo, la dificultad del seguimiento tomográfico mensual ha dificultado en la vida real un esquema con apego del paciente y buenos resultados. Por lo que el objetivo de este estudio fue demostrar la eficacia equiparable de la combinación de Ranibizumab (0.05 mg/0.05 ml) con acetónido de triamcinolona libre de conservadores (1 mg/0.05 ml) intravítreos en un esquema de inyecciones bimensual versus un esquema por razón necesaria.

Material y Métodos

Se incluyeron pacientes con edema macular diabético con edades entre 18 y 80 años. Mejor agudeza visual corregida entre 20/40 y 20/400 (73 a 25 letras ETDRS). Grosor retiniano central $\geq 300 \mu\text{m}$ (medido con tomografía de coherencia óptica). Diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo I o II. Medición principal: Proporción de pacientes que ganan más o igual a 15 letras de agudeza visual mejor corregida a 12 meses. Mediciones secundarias: Se analizó cambio en el grosor macular central, ganancia de letras según el ETDRS, número de inyecciones promedio a 12 meses, necesidad de láser focal, progresión de catarata según clasificación LOCS III, desarrollo de glaucoma y otras complicaciones relacionadas a la inyección intravítrea. Se realizó análisis estadístico con la T de Student con programa Graphpad.

Resultados

El 65% de los pacientes en régimen bimensual y el 60 % de los pacientes en el régimen PRN ganaron igual o mayor de 15 letras según ETDRS al mes 12 ($p=0.46$). El promedio de inyecciones en régimen bimensual fue de 8, mientras en el régimen PRN fue de 7 ± 1.029 ($p=0.0001$). El régimen bimensual requirió 40% láser en comparación el 35 % del régimen PRN ($p=0.0001$), ambos regímenes presentaron un 35 % de progresión de catarata ($p=1.000$). Ningún paciente tuvo pérdida de letras, desarrollo de glaucoma o hipertensión intraocular ni endoftalmitis.

Conclusiones

El régimen bimensual es igualmente efectivo y seguro para el tratamiento del edema macular diabético en comparación al régimen PRN sin la necesidad de realizar tomografía de coherencia óptica mensual.

Palabras clave: edema macular, Ranibizumab, retinopatía diabética, triamcinolona.

Servicio de Retina. Unidad Oftalmológica de Alta Especialidad "Pablo Jiménez Camarena" Hospital Civil de Guadalajara, Guadalajara, MX

Autor para correspondencia:

Enrique A. Roig-Melo. Servicio de Retina Unidad Oftalmológica de Alta Especialidad "Pablo Jiménez Camarena" Hospital Civil de Guadalajara. Hospital 278.Col. el Retiro, Guadalajara, Jalisco, México. Contacto al correo electrónico: enriqueroig@retina.com.mx

Ranibizumab with triamcinolone as needed versus bimonthly dosage on diabetic macular edema

Abstract

Introduction.

Since the appearance of the treatment for Diabetic Macular Edema with antiangiogenics more than 10 years ago, different schedules of injection have been used, such as the monthly application, as needed or Treat and Extend. However, the difficulty of the monthly tomographic follow-up has complicated in real life the outline with attachment to the patient and good results. The objective is to demonstrate the comparable efficacy of the combination of Ranibizumab (0.05 mg / 0.05 ml) with preservative-free Triamcinolone Acetonide (1 mg / 0.05 ml) intravitreal in bimonthly injection schedule versus as needed.

Material and Methods.

Prospective, randomized, experimental, case-control study. 40 patients with Diabetic Macular Edema were included. 20 patients were randomized under a fix injection regimen with 4 initial load monthly dosages, and after that bimonthly until the 12 months treatment. 20 patients under an identical schedule, but PRN after month 5 with default retreatment criteria. This study was done in the Medical and Surgical Retina in the Civil Hospital of Guadalajara from February 2016 to February 2017. Ages, 18 to 80 years old. Best Corrected Visual Acuity (BCVA) between 20 / 40 and 20 / 400 (73 to 25 ETDRS letters). Central retinal width $\geq 300 \mu\text{m}$ (Measured with Optical Coherence Tomography - OCT). Diagnosis of Diabetes Mellitus Type I or II. Main measuring: Proportion of patients who gain more or equal to 15 letters of BCVA in 12 months. Secondary measuring: The change on the central macular width, letters gained according to the ETDRS, average number of injections in 12 months, need for Focal Laser, cataract progression under the LOCS III classification, glaucoma development, and other complications related to intravitreal injection. A Student's T-test was performed using GraphPad. .

Results.

65% of the patients under a bimonthly regimen, and 60 % of the patients under the PRN regimen gained equal or more than 15 letters according to the ETDRS in month 12 ($p=0.46$) The average of injection in the bimonthly regimen were 8, while in the PRN regimen it was 7 ± 1.029 ($p=0.0001$). The bimonthly regimen required 40% laser in comparison to 35% on the PRN ($p=0.001$), both regimens presented a 35% cataract progression ($p=1.000$). No patient had letter loss, development of glaucoma, intraocular hypertension, nor endophthalmitis.

Discussion.

The bimonthly regimen is equally effective and safe as a Diabetic Macular Edema treatment in comparison to the PRN regimen without the need of performing an Optical Coherence Tomography monthly.

Key Words: diabetic retinopathy, macular edema, Ranibizumab, triamcinolone

Introducción

La retinopatía diabética es la complicación microvascular más común en pacientes diabéticos y representa una causa importante de pérdida visual en personas de edad reproductiva. El edema macular diabético (EMD) es la principal causa de disminución de la agudeza visual en pacientes con diabetes¹. Se ha reportado una incidencia de 33% en esta población². De ellos, más del 50% perderán por lo menos dos líneas de agudeza visual en el transcurso de 2 años³. La pérdida visual es el resultado de la fuga de constituyentes séricos de los microaneurismas hacia el espacio intraretiniano⁴.

El edema macular diabético afecta principalmente a la población en edad laboral, lo que supone una gran carga tanto individual como para la sociedad⁵. Este fenómeno se encuentra en aumento por la elevada prevalencia de diabetes⁶⁻⁸.

En el estudio epidemiológico Wisconsin se encontró una incidencia de 26% para el desarrollo de edema macular

diabético a los 14 años de padecer la enfermedad en diabéticos tipo 1⁹.

La terapia usada durante varias décadas para tratar el deterioro visual por EMD fue la fotocoagulación focal o en rejilla con láser, que es eficaz en estabilizar la visión^{7,8}. Sin embargo con esta terapia hay una mejoría de 3 líneas en sólo el 8.2% de los pacientes en el estudio RESTORE¹⁰ y de un 17% en el estudio DRCRnet¹¹.

Posteriormente se introdujo la utilización de acetónido de triamcinolona libre de conservadores (ATLC) en forma intravítrea para el tratamiento del edema macular diabético tanto recalcitrante, como tratamiento primario y en combinación con láser. Recientemente el uso de terapia farmacológica dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF en inglés, *Vascular Endothelial Growth Factor*) ha tenido un gran impulso. Este factor de crecimiento está aumentado en ojos con EMD^{12,13} y es el principal mediador de aumento en la permeabilidad de la vasculatura de la retina¹⁴.

El ranibizumab es un fragmento de anticuerpo

humanizado monoclonal que se une a múltiples variantes del VEGF-A¹⁵ y está aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos con base en dos ensayos clínicos pivote, RISE y RIDE, que demostraron la superioridad de ranibizumab administrado mensualmente vs placebo. Iniciar con monoterapia de antiangiogénicos es el abordaje más aceptado para el manejo del deterioro visual asociado a EMD¹⁰.

Con el presente estudio se pretende demostrar que el tratamiento con ranibizumab combinado con acetónido de triamcinolona, en un régimen de dosis fijas bimensual después de una carga inicial de 4 inyecciones mensuales (8 inyecciones/año) es igual de efectivo al cabo de 12 meses de tratamiento al comparar los mismos medicamentos en un esquema de 4 dosis iniciales mensuales seguido por reinyecciones a necesidad (*pro re nata* o PRN), pero sin la necesidad de repetir la tomografía de coherencia óptica para guiar el tratamiento durante los meses 5 a 12.

Material y Métodos

Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado, experimental de casos y controles que se llevó a cabo en un periodo de 12 meses, en el servicio de Retina Médica y Quirúrgica de la Unidad Oftalmológica de Alta Especialidad del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde en Guadalajara, Jalisco, México. Se evaluaron pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: *Tener entre 18 y 80 años de edad. *Tener una mejor agudeza visual corregida entre 20/40 y 20/400 (73 a 25 letras ETDRS). *Tener un grosor retiniano central ≥ 300 μm (medido con tomografía de coherencia óptica – OCT.) *Antecedente de diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo I o II.

Se excluyeron a los pacientes con las siguientes características o antecedentes: *Haber recibido láser selectivo macular focal o en parrilla 6 meses previos. *Haber estado bajo tratamiento con Ranibizumab u otro antiangiogénico 3 meses previos. *Antecedente de uso de esteroides tópicos, sistémicos ó intraoculares en los 3 meses previos a la inclusión *Tener opacidades de segmento anterior. *Antecedente de Afaquia, Glaucoma neovascular, enfermedad renal crónica estadio IV o V. *Diagnóstico de miopía mayor a -6.00 D. *Antecedente de vitrectomía previa. *Tener opacidades de medios en cavidad vítrea. Diagnóstico de alguna enfermedad inflamatoria ocular activa al momento de la inclusión *Evidencia de hialoides tensa con tracción vítreo macular o tener membrana epirretiniana o edema macular traccional.

Se realizó análisis y comparativa de las siguientes variables a los 12 meses entre ambos grupos: cambio en el número de letras ganadas en cartilla ETDRS modificado; Cambio en el grosor retiniano central; Número de inyecciones recibidas; Porcentaje de pacientes con mejoría en MAVC ≥ 15 letras ETDRS, porcentaje de pacientes con mejoría en MAVC ≥ 10 letras ETDRS, porcentaje de pacientes con mejoría en MAVC ≥ 5 letras ETDRS, porcentaje de pacientes con disminución de MAVC y el cambio en el volumen retiniano por OCT.”

Resultados

Se incluyeron 40 pacientes para el tratamiento de edema macular diabético, 20 pacientes se aleatorizaron en cada grupo. La edad promedio fue de 60 años (+/- 7), el promedio de evolución de diabetes mellitus fue de 16.6 años (+/- 6.3). La agudeza visual inicial en régimen bimensual fue de 20/100 (50 letras ETDRS) y PRN 20/135 (47 letras ETDRS). La agudeza visual final al mes 12 en el grupo bimensual fue de 20/50 (65 letras 0.38 LogMAR) y en el grupo PRN de 20/60 (63 letras ETDRS, logMAR 0.42). El grupo bimensual ganó 15 letras y el grupo PRN 16 letras. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos $p=0.4622$. El porcentaje de pacientes con pérdida de letras fue del 0 % en ambos grupos ($P=1.000$). El porcentaje de pacientes con ganancia de 2 ó más líneas de ETDRS (10 letras) fue de 90 % en ambos grupos $p=1.000$. El porcentaje de pacientes con ganancia de 3 o más líneas de ETDRS (15 letras) fue de 65 % en el grupo bimensual y 60 % en el grupo PRN sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0913$). El grosor macular central en el grupo bimensual fue de 358 micras y de 342 micras en grupo PRN, ambos grupos presentaron una disminución en el grosor macular central, el grupo bimensual redujo en promedio -125.95 micras y el grupo PRN redujo en -129 micras $p=0.7689$ sin diferencia estadísticamente significativa. El promedio de inyecciones en el grupo bimensual fue de 8, mientras que el promedio en el grupo bimensual fue de 7 (+/- 1.029) $p=0.0001$ (95 % IC 0.53-1.46) estadísticamente significativo. La presión intraocular promedio en ambos grupos fue de 12 mm/Hg $p=1.000$. Al mes 12 la presión intraocular promedio del grupo bimensual fue de 14 mm/Hg y 14 mm/Hg en el grupo PRN $p=1.000$. Ningún paciente presentó hipertensión intraocular, glaucoma o necesidad de cirugía filtrante.

El 100 % de los pacientes al inicio del estudio eran fáquicos, la progresión de catarata en ambos grupos fue del 35 % ($p=1.000$). El 100 % de los pacientes en el grupo bimensual y que desarrolló catarata necesitó cirugía de facoemulsificación mientras que en el grupo PRN sólo fue del 66 %. $P=0.0001$ (95% IC 2.55 - 3.45) estadísticamente significativo. El tipo de edema macular al inicio en el grupo bimensual fue focal 20 % y difuso 80 % mientras al mes 12 cambió focal 40 % y difuso 60 %. En el grupo PRN el edema focal al inicio fue 15 % y difuso 75 % y al mes 12 focal 35 % y difuso 65 %. La necesidad de láser focal al mes 5 fue de 40 % en el grupo bimensual y del 35 % en el grupo PRN ($p=0.0001$) estadísticamente significativo. El grado de retinopatía diabética al inicio del grupo bimensual fue no proliferativa moderada en 60 %, severa 25 % y muy severa 15 % al mes 12 este grupo tuvo una reducción del 30 % del grado de retinopatía (no proliferativa moderada 75 % y severa 25 %). El grado de retinopatía diabética al inicio del grupo PRN fue no proliferativa moderada 65 %, severa 25 % y muy severa 10 %, al mes 12 también se presentó una reducción del 30 % del grado de retinopatía (no proliferativa moderada 85 % y severa 15 %)

Discusión

A pesar de existir múltiples estudios y ensayos clínicos acerca del edema macular diabético y su tratamiento

mediante fármacos intravítreos, no existe en la literatura ningún estudio que aborde específicamente un régimen bimensual de ranibizumab con triamcinolona libre de conservadores vs un régimen PRN. Ni el estudio READ, RISE, RIDE and RESTORE abordan esta combinación de medicamentos. Mientras que el DRCR.net evalúa el uso de ranibizumab y esteroide con láser, sin embargo, no crea un subgrupo específico donde combine ranibizumab con esteroide.

En el estudio RESOLVE¹⁶ se administró ranibizumab una inyección mensual durante 3 meses consecutivos seguidas por un régimen a necesidad con criterios de retratamiento predefinidos. A los 12 meses los pacientes tratados con ranibizumab ganaron 10.2 letras en su MAVC, con un promedio de 10 inyecciones vs una pérdida de 1.4 letras en el grupo con placebo ($p < 0.0001$). El 32.4% de los pacientes que recibieron ranibizumab presentaron una ganancia ≥ 15 letras en comparación con aquellos pacientes que recibieron inyecciones placebo (10.2%).

En el estudio RESTORE¹⁰ los pacientes recibieron tratamiento con ranibizumab como monoterapia, ranibizumab combinado con láser o monoterapia con láser. Las inyecciones se administraron mensualmente con un mínimo de 3 inyecciones hasta alcanzar estabilidad y se reiniciaron cuando hubo evidencia de actividad de la enfermedad, con criterios predeterminados de interrupción y reinicio. Después de 12 meses de tratamiento los pacientes tratados con ranibizumab como monoterapia ganaron 6.8 letras ($p = 0.0001$ vs láser) en promedio y los tratados con ranibizumab + láser ganaron 6.4 letras ($p = 0.0004$ vs láser) en promedio comparado con una ganancia de 0.9 letras de ganancia en el grupo de láser como monoterapia.

El estudio DRCR.net protocolo I¹¹ incluyó 854 ojos de 691 pacientes con EMD. Los pacientes recibieron inyección placebo + láser inmediato, ranibizumab con láser inmediato, ranibizumab con láser diferido (24 semanas) o triamcinolona con láser inmediato. Se administró ranibizumab al inicio y cada cuatro semanas hasta la semana 12 (4 inyecciones mensuales). A partir de la semana 16 el retratamiento se aplicó a discreción del investigador basándose en la AV predefinida y en los criterios de la tomografía de coherencia óptica (OCT). La mejoría media de 9 letras se alcanzó con un promedio de 8 y 9 inyecciones de ranibizumab en los grupos de aplicación inmediata o diferida de láser, respectivamente.

El estudio DCR.net protocolo I demostró en el grupo de pseudofáquicos que el tratamiento con triamcinolona/láser inmediato es similar al grupo de Ranibizumab/láser con una diferencia de (0.5 letras ETDRS, IC 95 %, -5.5 a 6.6)¹¹.

En el estudio RESTORE, la combinación de láser con ranibizumab no mejoró los resultados visuales en comparación con la monoterapia de ranibizumab, aunque hay una reducción en el número de inyecciones cuando se combina el tratamiento con láser, como mostraron los resultados a 2 años de los estudios READ-2 y DRCR.net^{11,17}.

En los estudios antes mencionados, además de la MAVC se utiliza la tomografía de coherencia óptica como adjunto para tomar las decisiones relativas al retratamiento, lo cual supone un gasto extra para el paciente cuando este estudio se realiza de manera mensual en un régimen PRN.

En el presente estudio el cambio en la agudeza visual en los pacientes sometidos a terapia combinada fue estadísticamente significativo para cada revisión, desde la primera inyección se observó una p de 0.0001, demostrando una mejoría visual estadísticamente significativa la cual se fue presentando de manera sostenida. Si comparamos esto con el régimen PRN, a pesar de haber encontrado una mejoría similar en la AV, ésta es de manera más lenta y menos sostenida que el régimen bimensual, encontrando a partir de la segunda inyección la agudeza visual del régimen bimensual era de LogMar 0.4 (20/50) vs el régimen PRN que era de LogMar 0.5 (20/63) $p = 0.0001$. Esta ventaja se mantuvo hasta el final del estudio.

El grado de retinopatía diabética también fue evaluado. Encontrando que la retinopatía muy severa desapareció completamente de ambos grupos, demostrando la efectividad del tratamiento, encontrando que en un 30% de ambos grupos ($p = 1.000$) hubo un decremento de por lo menos un grado de retinopatía diabética.

El grosor macular presentó al final del estudio una reducción terminando en 232 micras en el grupo bimensual vs 212.35 en el régimen PRN, con lo cual se demuestra que la terapia combinada es efectiva para la disminución del EMD ya que no existe una diferencia estadísticamente significativa en el decremento del grosor central en ambos grupos (-125 micras bimensual, -129 micras PRN $p = 0.7689$). En el presente estudio existe una correlación entre la mejoría del grosor macular con la mejoría en la agudeza visual. (tabla 1)

En cuanto a los efectos adversos, y a pesar de que ambos grupos presentarán la misma progresión de catarata con 35 % ($p = 1.000$) se observó una mayor incidencia de catarata densa en el grupo bimensual y fueron pacientes que necesitaron cirugía de facoemulsificación, lo cual fue estadísticamente significativo ($p = 0.0001$), sin embargo, después de realizar cirugía de facoemulsificación de catarata y realizar el análisis final de la agudeza visual corregida entre ambos grupos no existió diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos siendo similar en el régimen bimensual con 0.38 LogMar y PRN 0.42 LogMar ($p = 0.46$). (tabla 2). Representando una ganancia de 15 letras ETDRS para el grupo bimensual y de 16 letras ETDRS para el grupo a necesidad (PRN). (Gráfica 2) No se encontraron casos de endoftalmitis en ningún grupo. No se encontró hipertensión ocular, glaucoma o necesidad de cirugía filtrante en ningún grupo. Según el DRCR.net^{11,17}, el acetónido de triamcinolona es seguro y no relacionado con incrementos clínicamente importantes de la presión intraocular, demostrando una media de 16 mmHg hacia 3 años, y elevaciones ocasionales no significativas en el primer año, lo cual concuerda con nuestro estudio.

Conclusiones

La terapia combinada de ranibizumab con triamcinolona libre de conservador resultó ser igualmente efectiva al régimen PRN debido a la mejoría en la agudeza visual y la disminución del grosor macular sin diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos. El número de inyecciones fue muy similar de 8 en el régimen bimensual y de

7 en el grupo PRN (gráfica 3), destacando que en el grupo bimensual sólo se realizaron 3 estudios de tomografía de coherencia óptica (OCT) en comparación a los 9 estudios de OCT realizados en el grupo PRN para poder guiar la necesidad de tratamiento ($p=0.001$). En este estudio se confirma la eficacia del grupo bimensual en comparación al grupo PRN, reportando resultados muy similares a estudios multicéntricos antes mencionados. Por lo anteriormente

presentado el régimen bimensual representó menos gasto para el paciente por requerir menos OCTs y visitas al especialista. La aparición o progresión de catarata así como la elevación de la presión intraocular se presentó en un bajo porcentaje, similar en ambos grupos. Con base en esto se sugiere un estudio más prolongado con un seguimiento mínimo de 24 meses.

Referencias bibliográficas

1. Aroca PR, Salvat M, Fernández J, Mendez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Compl.* 2004;18:211-215.
2. Moradi A, Sepah YJ, Sadiq MA, Nasir H, Kherani S, Sophie R, Do DV, Nguyen QD. Vascular endothelial growth factor trap-eye (Aflibercept) for the management of diabetic macular edema. *World J Diabetes.* 2013 Dec 15;4(6):303-309.
3. Ferris III FL, Patz A. Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv. Ophthalmol.* 1984;28(Suppl):452-461.
4. Su Na Lee, Jay Chhablani, et al. Characterization of Microaneurysm Closure After Focal Láser Photocoagulation in Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 2013;155:905-912.
5. Chen E, Looman M, et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:1587-1597.
6. Wild S, Roglic G, et al. Global Prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27_1047-1053.
7. American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred Practice Pattern guidelines: Diabetic Retinopathy. *American Academy of Ophthalmology.* San Francisco CA;2010.
8. The Royal College of Ophthalmologists Guidelines for diabetic retinopathy. 2005. <http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451§ionTitle=Clinical+Guidelines> 2011.
9. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 1998;105:1801-1815.
10. Paul Mitchell, MD et al The RESTORE Study Group. Ranibizumab Monotherapy or Combined with Láser versus Láser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-625.
11. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler N, Bressler Sb, Edwards AR, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred láser or triamcinolone plus prompt láser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-1077.
12. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Nimura T, Yamashita T, Hori S. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2001;133:70-77.
13. Funatsu H, Yamashita H, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2003;110:1690-1696.
14. Bahgat N, Grigorian RA, et al. Diabetic macular edema pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2009;54:1-32.
15. Novartis Pharma AG. Summary of Product Characteristics 2011. Novartis Pharma AG: Basel, Switzerland 2011. <http://emc.medicines.org.uk/em/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=19409>.
16. Massin P, Bandello F, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12 month randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care.* 2010;33:2399-2405.
17. Nguyen QD, Shah SM, et al. Two-year outcomes of the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 2010;117:2146-2151.
- 18.- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-1806.