

## Combinación de antiangiogénico y esteroides intravítreos en el tratamiento del edema macular diabético

Jacinto Jorge Enrique, Cisneros-Gómez Sonia, Arevalo-Simental Diana, Ontiveros Daniel Omar, Cortes-Quezada Saúl, Mendoza-Adam Guillermo, 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 "Fray Antonio Alcalde".

Domicilio: Hospital 278. Col. el Retiro, C.P. 44280, Guadalajara, Jalisco, MX.

Contacto al correo electrónico: [enriqueroig@retina.com.mx](mailto:enriqueroig@retina.com.mx)

**Palabras clave:** diabetes, esteroides, retina, retinopatía, VEGF.

**Keywords:** diabetes, retina, retinopathy, steroids, VEGF.



# Combinación de antiangiogénico y esteroides intravítreos en el tratamiento del edema macular diabético

Jacinto JE, Cisneros-Gómez S, Arevalo-Simental D, Ontiveros DO, Cortes-Quezada S, Mendoza-Adam G, Roig-Melo EA.

## Resumen

### Introducción

La retinopatía diabética ocupa el primer lugar como causa de discapacidad visual en adultos mayores de cuarenta años. El edema macular diabético es la principal causa de pérdida visual moderada en pacientes con retinopatía diabética estimándose que un 20% de los pacientes con retinopatía diabética lo padecen. La expresión de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la inflamación juegan un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad.

### Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de anti-VEGF/esteroide intravítreo para el tratamiento del edema macular diabético con involucro central.

### Material y Métodos

Se revisaron los expedientes médicos de pacientes con diagnóstico de edema macular diabético que fueron tratados con una combinación de anti-VEGF/esteroide intravítreo.

### Resultados

Se incluyeron un total de 17 pacientes con edema macular. Se evaluó el seguimiento a 24 semanas. Se observó en promedio una mejoría de la agudeza visual mejor corregida de 28 letras, una reducción de 158  $\mu\text{m}$  en el grosor macular central y un aumento de la presión intraocular de 1 mmHg. A uno de los pacientes se le realizó cirugía de catarata y un paciente tuvo aumento de la presión intraocular de más de 10 mmHg la cual se controló con la adición de un hipotensor ocular.

### Conclusión

La combinación de anti-VEGF/esteroide mejoró la agudeza visual, redujo de manera significativa el grosor macular central y no aumentó significativamente la presión intraocular en pacientes con edema macular diabético. No se encontraron efectos adversos serios con el uso de la combinación anti-VEGF/esteroide en esta serie a las 24 semanas.

**Palabras clave:** diabetes, esteroides, retina, retinopatía, VEGF.

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

#### Autor por correspondencia:

Roig-Melo Enrique A. Servicio de Retina, Unidad Oftalmológica de Alta Especialidad "Pablo Jiménez Camarena" Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".  
Domicilio: Hospital 278. Col. el Retiro, C.P. 44280, Guadalajara, Jalisco, MX.  
Contacto al correo electrónico: enriqueroig@retina.com.mx

# Combination of intravitreal anti-VEGF/steroid for the treatment of diabetic macular edema

## Abstract

### Introduction.

Diabetic retinopathy is the leading cause of visual impairment in adults over the age of forty. Diabetic macular edema is the main cause of moderate visual loss in patients with diabetic retinopathy. It is estimated that 20% of patients with diabetic retinopathy suffer from it. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and inflammation play a key role in the pathogenesis of the disease.

### Objective.

To evaluate the efficacy and safety of the combination of intravitreal anti-VEGF/steroid for the treatment of diabetic macular edema with central involvement.

### Material and Methods.

We reviewed the medical records of patients diagnosed with diabetic macular edema who were treated with a combination of intravitreal anti-VEGF/steroid.

### Results.

A total of 17 patients with macular edema were included. Follow-up was assessed at 24 weeks. An improvement in 28-letter visual acuity was observed on average, a reduction of 158  $\mu\text{m}$  in central macular thickness and an increase in intraocular pressure of 1 mmHg. One of the patients underwent cataract surgery and one patient had increased intraocular pressure of more than 10 mmHg which was controlled with the addition of an ocular hypotensive.

### Conclusions.

The combination of intravitreal anti-VEGF/steroid improved visual acuity, significantly reduced central macular thickness and did not significantly increase intraocular pressure in patients with diabetic macular edema. No serious adverse effects were found with the use of intravitreal anti-VEGF/steroid combination in this series at 24 weeks.

**Key Words:** diabetes, retina, retinopathy, steroids, VEGF.

## Introducción

La retinopatía diabética ocupa el primer lugar como causa de discapacidad visual en adultos mayores de cuarenta años.<sup>1</sup> El edema macular diabético es la principal causa de pérdida visual moderada en pacientes con retinopatía diabética estimándose que un 20% de los pacientes con retinopatía diabética lo padecen.<sup>2</sup> El edema macular diabético se caracteriza por fuga capilar, acumulación de líquido y engrosamiento macular secundario a la ruptura de la barrera hematorretiniana.<sup>3</sup> La inflamación juega un rol importante en la patogénesis del edema macular diabético. La ruptura de la barrera hematorretiniana induce la expresión de factores inflamatorios, entre los que se encuentran el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), molécula de adhesión intercelular-1, interleucina-6 y proteína quimiotáctica de monocitos-1, así como leucoestasis y alteraciones en las proteínas de unión endotelial estrecha.<sup>4</sup>

Durante las últimas décadas el tratamiento con láser focal o en rejilla había sido el estándar de oro para los pacientes con edema macular diabético,<sup>5</sup> sin embargo, este tratamiento es destructivo y únicamente estabiliza la visión.

Los glucocorticoides intravítreos también han sido usados para el tratamiento del edema macular diabético. Elman y cols. demostraron que el acetónido de triamcinolona

intravítreo asociado a láser temprano fue superior al láser como monoterapia en pacientes pseudofáquicos.<sup>6</sup> En años recientes se desarrolló el implante intravítreo de liberación prolongada de dexametasona, este implante libera el medicamento lentamente hasta por un periodo de 6 meses.<sup>7</sup> El estudio MEAD demostró la eficacia del implante intravítreo de dexametasona para mejorar la agudeza visual 15 letras o más a 39 meses. Los principales efectos adversos de los corticoides intravítreos fueron el desarrollo de catarata y el aumento de la presión intraocular.<sup>8</sup>

Múltiples estudios han demostrado el beneficio de la terapia anti-VEGF en casos de edema macular diabético con involucro central. En la actualidad el uso de anti-VEGF como terapia inicial es la primera elección para el tratamiento de los pacientes con edema macular con involucro central asociado o no al uso de láser focal temprano o diferido. El estudio READ-2 demostró que el ranibizumab como monoterapia o combinado con láser focal fue superior a láser solo.<sup>9</sup> El *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* (DRCR.net) protocolo I también demostró que el ranibizumab solo o combinado con láser temprano o diferido, es superior al láser como monoterapia o láser combinado con acetónido de triamcinolona.<sup>10</sup> Por otro lado, el estudio BOLT mostró resultados favorables para bevacizumab comparado con láser

macular en ojos con edema macular diabético con involucro central.<sup>11</sup> El estudio DA VINCI demostró mejores resultados usando aflibercept comparado con láser macular para el tratamiento del edema macular diabético.<sup>12</sup>

En nuestro estudio se utilizó ranibizumab en combinación con esteroide intravítreo (acetónido de triamcinolona libre de conservador o implante intravítreo de dexametasona) para tratar el edema macular diabético con involucro central evaluando su eficacia y seguridad.

## Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad a 24 semanas del uso de antiangiogénico asociado a 2 diferentes esteroides intravítreos para el tratamiento del edema macular diabético, las variables a evaluar fueron los cambios en agudeza visual mejor corregida (AVMC), grosor macular central (GMC) y presión intraocular (PIO).

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de serie de casos. Se incluyeron pacientes elegidos de manera consecutiva con diagnóstico con edema macular diabético con involucro central durante el periodo de febrero a julio del año 2016 que recibieron tratamiento intravítreo combinado de ranibizumab más esteroide. La historia clínica, las características del edema macular, el protocolo de tratamiento y la evolución del paciente fueron obtenidos del expediente médico de cada paciente.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado donde se discute los riesgos, beneficios y alternativas del tratamiento con inyecciones intravítreas. Toda la información que se obtuvo de cada paciente fue recolectada con estricto apego a la declaración de Helsinki.

Los pacientes fueron evaluados en el Servicio de Retina del Hospital Civil de Guadalajara (HCG). Los pacientes seleccionados fueron aquellos que presentaron edema macular diabético con un grosor retiniano central mayor a 300  $\mu\text{m}$  medido con Cirrus HD-OCT y que no hubiesen recibido ningún tipo de tratamiento para el edema macular durante los últimos 3 meses. La lista completa de criterios de inclusión y no inclusión se muestra en la tabla 1 y 2. Todos los pacientes que recibieron la combinación de ranibizumab con esteroide intravítreo y cumplían con los criterios fueron incluidos.

**Tabla 1.** Criterios de inclusión

- Mayor de 18 años
- Mejor agudeza visual corregida 73 a 20 letras ETDRS
- Grosor macular central > o igual a 300  $\mu\text{m}$  (medido con tomografía de coherencia óptica dominio espectral Cirrus HD-OCT)
- Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o 2

**Tabla 2.** Criterios de no inclusión

- Láser macular en los últimos 3 meses
- Antiangiogénico intravítreo en los últimos 3 meses
- Esteroide intravítreo en los últimos 3 meses
- Glaucoma neovascular
- Miopía mayor a - 6.00 D
- Opacidad de medios en cavidad vítrea
- Enfermedad inflamatoria ocular activa
- Cualquier condición que a juicio del investigador interfiera con los resultados del estudio

## Protocolo de tratamiento

A los pacientes se les aplicó una inyección intravítrea de ranibizumab 0.3 mg combinada con 1 mg de acetónido de triamcinolona o ranibizumab 0.3 mg asociado a un implante intravítreo de liberación prolongada de dexametasona el cual era colocado una semana después de la inyección intravítrea de ranibizumab. El protocolo de tratamiento está esquematizado en las tablas 3 y 4.

Para la aplicación de la inyección intravítrea se utilizó anestesia local, yodopovidona al 5% en fondos de saco como antiséptico y blefaróstatos, de ser necesario se realizaba paracentesis de cámara anterior para disminuir la presión intraocular post inyección; no se utilizó antibiótico tópico pre ni post inyección de manera rutinaria.

Se utilizó la prueba T de Student para analizar el cambio en el grosor macular y la prueba Wilcoxon para evaluar el cambio en la agudeza visual mejor corregida y el grosor macular central. Se empleó el software IBM SPSS Statistics 22 para realizar el análisis.

## Resultados

### Características basales

Se evaluaron 17 pacientes, de los cuales 11 (65%) fueron mujeres y 6 (35%) hombres. Los pacientes estudiados tenían una edad promedio de 58 años y 11 años de evolución desde el diagnóstico de diabetes, con una media de hemoglobina

**Tabla 3.** Esquema de tratamiento Ranibizumab/Triamcinolona

Medicamento	Basal	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 16	Semana 20
Ranibizumab 0.3 mg	x	x	x	x	x	x
Triamcinolona 1.0 mg	x			x		

**Tabla 4.** Esquema de tratamiento Ranibizumab/Dexametasona

Medicamento	Basal	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 16	Semana 20
Ranibizumab 0.3 mg	x	x	x	x	x	x
Dexametasona 0.7 mg	x					

Tabla 1. Características generales

Paciente	Tratamiento	AVMC Inicial Letras	AVMC Final Letras	GMC Inicial μm	GMC Final μm	PIO Inicial mmHg	PIO Final mmHg	Observaciones
1	RBX/DXM	20	60	448 μm	290 μm	11 mmHg	10 mmHg	
2	RBX/DXM	37	75	435 μm	251 μm	16 mmHg	21 mmHg	MER
3	RBX/DXM	55	80	369 μm	282 μm	15 mmHg	16 mmHg	Catarata
4	RBX/DXM	60	80	366 μm	231 μm	10 mmHg	20 mmHg	Aumento de la PIO
5	RBX/DXM	35	45	704 μm	532 μm	10 mmHg	15 mmHg	MER
6	RBX/DXM	55	85	360 μm	230 μm	14 mmHg	14 mmHg	
7	RBX/DXM	20	75	376 μm	265 μm	16 mmHg	15 mmHg	
8	RBX/TRM	20	35	380 μm	220 μm	14 mmHg	15 mmHg	
9	RBX/TRM	40	75	309 μm	190 μm	12 mmHg	14 mmHg	
10	RBX/TRM	20	55	482 μm	152 μm	14 mmHg	14 mmHg	
11	RBX/TRM	40	70	313 μm	240 μm	14 mmHg	15 mmHg	
12	RBX/TRM	55	75	342 μm	180 μm	15 mmHg	16 mmHg	
13	RBX/TRM	40	70	307 μm	190 μm	16 mmHg	15 mmHg	
14	RBX/TRM	35	75	502 μm	180 μm	14 mmHg	16 mmHg	
15	RBX/TRM	60	80	322 μm	219 μm	14 mmHg	14 mmHg	
16	RBX/TRM	70	85	313 μm	150 μm	14 mmHg	15 mmHg	
17	RBX/TRM	70	85	313 μm	155 μm	15 mmHg	17 mmHg	

AVMC: Agudeza Visual Mejor Corregida. GMC: Grosor Macular Central. PIO: Presión Intraocular. RBX: Ranibizumab. DXM: Dexametasona. TRM: Triamcinolona. MER: Membrana Epirretiniana.

glucosilada de 7.68% y una glucosa en ayuno promedio de 143 mg/dl al inicio del estudio. El grosor macular central promedio fue de 390 μm, la media de presión intraocular 13 mmHg y el promedio de agudeza visual mejor corregida inicial fue de 43 letras (20/160). La combinación de ranibizumab/dexametasona (RBX/DXM) fue utilizada en 7 (41%) pacientes y la combinación ranibizumab/triamcinolona (RBX/TRM) se utilizó en 10 (59%) pacientes, se evaluó el seguimiento hasta las 24 semanas. Las características generales de cada caso se resumen en la tabla 5.

### Respuesta al tratamiento

La AVMC a las 24 semanas de seguimiento fue de 71 letras (20/40) en promedio significando esto una mejoría de 28 letras ( $p < 0.05$ ) con respecto al promedio basal. Los pacientes que recibieron la combinación de RBX/DXM tuvieron una agudeza visual basal y final de 40 (20/160) y 71 (20/40) letras respectivamente, lo que representó una mejoría de 31 letras ( $p < 0.05$ ), mientras que quienes recibieron la combinación RBX/TRM tuvieron una agudeza visual basal y final de 48 (20/125) y 71 (20/40) letras respectivamente representando una mejoría de 23 letras ( $p < 0.05$ ).

Se encontró un grosor macular central a la semana 24 de 233 μm, logrando con esto una disminución de 158 μm ( $p < 0.05$ ). Los pacientes a los que se les aplicó la combinación RBX/DXM tuvieron un grosor macular central basal y final de 437 μm y 297 μm respectivamente lo que significó una reducción promedio de 140 μm ( $p < 0.05$ ), mientras que aquellos pacientes que recibieron la combinación de RBX/TRM tuvieron un grosor macular central inicial y final de 356 μm y 184 μm lo que significó una reducción de 172 μm ( $p < 0.05$ ) en promedio.

En cuanto a la presión intraocular, en general se mantuvo estable con una presión intraocular final de 15 mmHg lo que representa un aumento de 1 mmHg ( $p > 0.05$ ) con respecto a la basal. Aquellos pacientes que recibieron la combinación de RBX/DXM presentaron una presión intraocular basal y final de 13 y 16 mmHg representando un aumento de 3 mmHg ( $p > 0.05$ ). Los pacientes que recibieron la combinación de RBX/TRM tuvieron una presión intraocular basal y final de 14 y 15 mmHg significando un aumento de 1 mmHg ( $p > 0.05$ ). Uno de los pacientes que recibió la combinación de RBX/DXM presentó un aumento de la presión intraocular de más de 10 mmHg la cual se controló de manera efectiva con tratamiento tópico.



En cuanto a otras complicaciones observadas un paciente fue operado de facoemulsificación de catarata durante el periodo de observación y dos pacientes más desarrollaron membrana epirretiniana.

## Discusión

El edema macular diabético es la principal causa de baja visual en los pacientes diabéticos. Diversos tratamientos se han utilizado para su tratamiento entre los que se encuentran la fotocoagulación macular focal o en rejilla con el cual se reducía el riesgo de pérdida visual moderada en un 50%. En el estudio ETDRS aproximadamente el 17% de los ojos tratados mejoró su agudeza visual 3 líneas.<sup>13</sup> Desde entonces se han utilizado esteroides intravítreos como el acetónido de triamcinolona y la dexametasona los cuales han demostrado su eficacia. El implante intravítreo de dexametasona de 0.7 mg demostró que puede obtener una mejoría 15 letras o más en el de 22.2% en un seguimiento a 3 años (estudio MEAD). Elman y cols. demostraron que al año existe una reducción en el grosor macular similar en los grupos que utilizaron ranibizumab + láser comparados con aquellos que utilizaron triamcinolona + láser, la ganancia en letras al año de seguimiento fue también similar en el subgrupo de pacientes pseudofacos.<sup>6</sup>

La terapia más aceptada en la actualidad es el uso de anti-VEGF intravítreo. Ranibizumab, un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, ha demostrado su eficacia en diferentes estudios multicéntricos bien conducidos como lo son READ-2, RESTORE, RISE, RIDE.

La patogénesis del edema macular diabético es multifactorial. Es predominantemente secundario a una ruptura generalizada de la barrera hematorretiniana interna lo que conduce a acumulación de líquido y constituyentes plasmáticos, como lipoproteínas, entre las capas intrarretinianas de la mácula.<sup>14</sup> El VEGF ha sido identificado como uno de muchos factores que rompen la barrera hematorretiniana causando un incremento en la permeabilidad de los vasos retinianos por afección de las uniones endoteliales estrechas.<sup>15</sup> La patogénesis del aumento de la permeabilidad vascular también ha sido atribuida a la inflamación, particularmente vía leucoestasis dentro de los capilares retinianos. La atracción y adhesión de leucocitos a la pared vascular en el contexto de la diabetes puede estar explicado por un incremento en la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria como la molécula de adhesión intercelular endotelial tipo 1 y CD18.<sup>16,17</sup>

El edema macular es una enfermedad crónica con una respuesta variable y manifestaciones clínicas que afectan al paciente a lo largo de su vida. Los tratamientos disponibles están encaminados a atacar diferentes mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad por lo que resulta interesante evaluar la posibilidad de una terapia combinada que pudiera resultar efectiva. En general es bien sabido que los esteroides intravítreos pueden contrarrestar la parte inflamatoria responsable de adhesión leucocitaria mientras que los agentes anti-VEGF disminuyen de manera importante los efectos de esta molécula a nivel retiniano y vascular, sobre todo en lo que referente a la permeabilidad vascular.<sup>18</sup>

En el presente reporte se decidió evaluar la eficacia y seguridad de la terapia combinada de esteroide + anti-VEGF intravítreos para el tratamiento del edema macular diabético. A las 24 semanas se obtuvo una mejoría de la agudeza visual estadísticamente significativa en comparación con la basal, 28 letras en promedio, y una disminución del grosor macular central de 158  $\mu$ m. En este reporte no se contó con un grupo control de monoterapia, como antecedente los estudios paralelos RISE y RIDE mostraron una mejoría promedio de la agudeza visual mejor corregida de 10 y 7 letras a las 24 semanas respectivamente con 0.3 mg de ranibizumab mensual.<sup>19</sup> Faqhihi y cols. demostraron la eficacia del tratamiento combinado y además identificaron que éste fue superior a la monoterapia con antiangiogénico en mantener un grosor macular estable a las 16 semanas de seguimiento.<sup>20</sup> Uno de los efectos adversos más temidos con el uso de esteroides intravítreos es el aumento de la presión intraocular, dicho efecto ha sido documentado en varios estudios previos, Elman y cols. encontraron que un 38% de los pacientes a los que se les aplicó esteroide intravítreo tuvieron un aumento de la presión intraocular de 10 mmHg o más, un 22% tuvo que iniciar hipotensor ocular y ninguno necesitó cirugía filtrante al año de seguimiento. En nuestro estudio, a las 24 semanas de seguimiento solo 1 paciente tuvo una elevación de la presión intraocular de más de 10 mmHg y fue controlado con la adición de 1 medicamento antiglaucomatoso. Elman y cols. también encontraron que 15% de los pacientes que recibieron triamcinolona intravítrea tuvieron la necesidad de realizarse cirugía de catarata.<sup>6</sup> De los pacientes evaluados en este estudio, sólo en uno tuvo que realizarse cirugía de catarata.

## Conclusiones

Nuestros datos arrojan resultados prometedores, demostrando la eficacia y seguridad de la terapia intravítrea combinada de anti-VEGF/esteroide en una pequeña serie de casos retrospectiva no controlada de pacientes con edema macular diabético con involucro central. Aunque la fortaleza de las conclusiones del presente estudio debe ser tomada con cautela debido a que el estudio está severamente limitado por el pequeño tamaño de la muestra, una selección consecutiva de casos, falta de grupo control y su carácter retrospectivo.

A pesar de la existencia de las limitaciones antes mencionadas podemos llegar a algunas conclusiones importantes. 1) La combinación de anti-VEGF/esteroide mejoró la agudeza visual en pacientes con edema macular diabético. 2) La combinación de anti-VEGF/esteroide redujo de manera significativa el grosor macular. 3) No hubo aumento significativo de la presión intraocular con el uso de la combinación anti-VEGF/esteroide. 4) No se encontraron efectos adversos serios con el uso de la combinación anti-VEGF/esteroide a las 24 semanas.

El edema macular diabético sigue siendo un desafío por tratarse de un problema crónico y recidivante. En general los resultados favorables en esta serie de casos utilizando el tratamiento combinado de anti-VEGF y esteroide justifican la realización de estudios más rigurosos, controlados y prospectivos para evaluar la eficacia y seguridad de dicha combinación a largo plazo.

## Referencias bibliográficas

1. Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:552-63.
2. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-64.
3. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32.
4. Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:73-9.
5. Lang GE, Lang SJ. Clinical treatment of diabetic macular edema. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011;228:R1-R11.
6. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-77.
7. Chang-Lin JE, Aittar M, Acheampon AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustain release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;118:52:80-6.
8. Boyer et al. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014;121:10:1904-14.
9. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al, READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2). *Ophthalmology* 2010;117:2146-51.
10. Elman MJ, Quin H, Aiello LP, et al, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012;119:2312-8.
11. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2 year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012;130:972-9.
12. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al, DA VINCI Study Group. One-Year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119:1658-65.
13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1796-806.
14. Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol*. 1999;14:223-32.
15. Grant MB, Afzal A, Spoerri P, Pan H, Shaw LC, Mames RN. The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13:1275-93.
16. Joussen AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J*. 2004;18:1450-2.
17. Kern TS. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res*. 2007;2007:95103.
18. Al Rashaed S, Arevalo JF. Combined Therapy for Diabetic Macular Edema. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2013;20(4):315-320.
19. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):789-801.
20. Faghihi H, Roohipour R, Mohammadi SF, Hojat-Jalali K, Mirshahi A, Lashay A, Piri N, Faghihi Sh. Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(6):941-8.