



Experience with intravitreal dexamethasone implant for macular edema treatment in Barranquilla, Colombia.

Experiencia del Implante de Dexametasona Intravítreo para el tratamiento de Edema Macular en Barranquilla, Colombia

*Carlos Abdala MD¹, Jorge Acosta Reyes MD², Sergio Arrascue MD³
Juan Unigarro MD³, Sofía Vidal MD³, Johana Rueda MD⁴*

- 1 Jefe del Departamento de Retina y Vítreo, Clínica Unidad Láser del Atlántico, Barranquilla, Colombia.
- 2 Magister en Ciencias Clínicas. Profesor Departamento de Salud Pública, Universidad del Norte, Barranquilla - Colombia
- 3 Fellow de Retina y Vítreo, Clínica Unidad Láser del Atlántico, Barranquilla, Colombia.
- 4 Residente de Oftalmología, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: Dr. Carlos Abdala Caballero. Clínica Unidad Laser del Atlántico Carrera 52 N 84 – 98 Cons. 205
Teléfonos: 377-6157 - 373-8783 - 310 632 6813cabdala@unidadlaserdelatlantico.com - Barranquilla – Colombia

Se declara que en el presente estudio no hubo ningún tipo de interés o patrocinio comercial. El único interés es su contribución académica e investigativa en la educación de la comunidad médica oftalmológica nacional e internacional.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Recibido 10/10/2017

Aceptado 30/11/2017

Palabras Claves:

Ozurdex, Edema macular quístico, Edema macular difuso, Tomografía de coherencia óptica, Grosor foveal central, volumen de cubo macular.

RESUMEN

Objetivos: Mostrar la experiencia y resultados del tratamiento con el implante intravítreo de Dexametasona (Ozurdex) para el edema macular (EM) secundario a patologías vítreo retinianas en una Clínica Oftalmológica en Barranquilla - Colombia.

Métodos: Reporte de casos retrospectivo, 22 historias clínicas desde el mes de enero del 2012 a mayo del 2016. Se incluyeron datos de pacientes pseudofáquicos con historia clínica de EM secundario a Retinopatía diabética, DMRE húmeda multitratada con Anti VEGF, Oclusión venosa retiniana central (OVCR), uveítis, postoperatorio de cirugía vitreorretiniana por desprendimiento

de retina y pelaje de membrana epirretiniana. Las variables registradas fueron edad, sexo, agudeza visual mejor corregida (AVMC), presión intraocular (PIO), subtipo de EM, etiología del EM, respuesta del EM a los 4 meses de tratamiento valorada por OCT. Se utilizó la prueba de T de Wilcoxon para muestras pareadas.

Resultados: Edad promedio de 68 años, 61.9% mujeres y 42.86% hombres. En la distribución del EM por OCT de todos los casos en estudio, 54.5% de los casos presentó un EM predominantemente quístico y 45.5% presentó un EM predominantemente difuso. La AVMC de base fue de 0.45 +/- 0.41 logMAR (R: 0 - 2 LogMAR) y la AVMC posterior a los 4 meses del tratamiento fue de 0.40 +/- 0.44 logMAR (R: 0 - 2 LogMAR, P: 0.476). La PIO presentó picos de elevación durante los meses 1 y 2 posterior al tratamiento en 59.9%, siendo manejada satisfactoriamente con antihipertensivos oculares. Los grosores maculares promedios previos y a los 4 meses del implante fueron de 372.13 μm (R:184 - 661 μm) y de 300.18 μm (R: 176 - 495 μm) en su grosor foveal central respectivamente. El grupo de EM quístico tuvo una reducción promedio de 121.41 μm (IC 95% 31.07 - 211.75, P: 0.013), el grupo de EM difuso tuvo reducción promedio de 13.66 μm (IC 95% -8.94 - 36.27, P: 0.201).

Conclusiones: Se muestra la experiencia y efectividad del tratamiento con ozurdex intravítreo en el EM asociado a diversas patologías. Se encontró una respuesta con disminución de grosores maculares a 4 meses del tratamiento, con una mayor respuesta por parte del subtipo de EM predominantemente quístico y el EM secundario a OVCR como mejor respondedor de acuerdo a su etiología. Los picos de PIO fueron manejados adecuadamente con antihipertensivos tópicos, no se reportaron otros efectos adversos en la evolución de los pacientes.

Keywords:

Ozurdex, Cystoid Macular Edema, Diffuse macular edema, Optical Coherence tomography, Central Foveal Thicknes, Macular Cube Volume.

A B S T R A C T

Purpose: To show the experience and results of the treatment with intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) for macular edema secondary to vitreous retinal pathologies at an ophthalmologic clinic in Barranquilla, Colombia.

Methods: Retrospective case reports study. We reviewed 22 clinical records from January 2012 to May 2016 that met the inclusion criteria. Pseudophakic patients data with clinical history of macular edema (ME) secondary to diabetic retinopathy, wet AMD multitreated with Anti VEGF, Central Retinal Vein Occlusion (CRVO), Uveitis, postoperative vitreoretinal surgery due to retinal detachment and epiretinal membrane peeling were included. The variables recorded were age, sex, best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), subtype of ME, etiology of ME, ME response at 4 months of treatment assessed by OCT. The Wilcoxon T test was used for paired samples.

Results: The average age was 68 years. According to sex there were 61.9% female and 42.86% male. In the distribution of ME by OCT of all the cases under study, 54.5% of the cases had a predominantly cystic ME and 45.5% had a predominantly diffuse ME. The baseline BCVA was 0.45 +/- 0.41 logMAR (R: 0-2 LogMAR), the BCVA after 4 months of treatment was 0.40 +/- 0.44 logMAR (R:

0-2 LogMAR, P: 0.476). IOP showed elevation peaks during months 1 and 2 post-treatment in 59.9%, being satisfactorily managed with ocular antihypertensives. The mean macular thickness prior to and at 4 months of Ozurdex was 372.13 μm (R: 184 - 661 μm) and 300.18 μm (R: 176 - 495 μm) at its central foveal thickness, respectively. The cystic ME group had a mean reduction of 121.41 μm (95% CI 31.07 - 211.75, P: 0.013); the diffuse ME group had a mean reduction of 13.66 μm (95% CI -8.94 - 36.27, P: 0.201).

Conclusions: We show our experience and the effectiveness of treatment with intravitreal ozurdex in ME associated with various pathologies. We found a response with a decrease in macular thickness at 4 months of treatment, with a higher response by the subtype of a predominantly cystic ME and ME secondary to CRVO as the best responder according to its etiology. IOP peaks were handled adequately with topical antihypertensives, no other adverse effects were reported in the evolution of patients.

INTRODUCCIÓN

Los corticoides han sido una terapia importante en las enfermedades retinianas por décadas por su papel en la prevención de migración leucocitaria, estabilización de las uniones endoteliales estrechas e inhibición del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), prostaglandinas y citoquinas. Las rutas de administración son variadas, pudiéndose administrar vía oral, intravenosa, tópica, periocular e intravítrea.^{1,2}

El implante intravítreo de Dexametasona de liberación sostenida (DEX implant 0.7 mg, Ozurdex, Allergan Inc., Irvine, CA, USA) es un implante biodegradable de liberación lenta de dexametasona que provee 700ug de dexametasona libre de preservantes. Está hecho de un polímero biodegradable sólido que permite una farmacocinética dual, una fase aguda de liberación de dexametasona para alcanzar rápidamente una concentración terapéutica seguida de una liberación más sostenida.^{1,2} La duración promedio de su efecto terapéutico varía entre 3 a 7 meses.³

La FDA (Food and Drug Administration), EMA (European Medicine Agency) y SWISMEDIC han aprobado su uso en el tratamiento del edema macular (EM) asociado a oclusión de rama de vena retinal, EM diabético y uveítis no infecciosas^{1,2,4}, adicionalmente en la literatura encontramos su uso en el EM secundario a degeneración macular relacionado a la edad (DMRE) húmeda, con respuesta insuficiente al tratamiento con anti VEGF y en postoperatorios de cirugías intraoculares como, síndrome de Irvine

Gass y procedimientos vitreoretinianos, como pelajes de membranas epirretinianas.⁴ El implante de dexametasona tiene un perfil de efectos secundarios a considerar, como la progresión de cataratas e hipertensión ocular. También se han reportado desprendimiento de retina y endoftalmitis como complicaciones raras.^{1,2}

El objetivo del presente estudio es mostrar la experiencia y resultados con el uso del implante intravítreo de liberación sostenida de dexametasona (Ozurdex - Allergan, Inc., Irvine, CA) en el tratamiento del EM secundario a distintas patologías vítreo retinianas en una clínica oftalmológica en Barranquilla, Colombia.

MÉTODO

Estudio de reporte de casos retrospectivo en el que se revisaron 68 historias clínicas, 22 de las cuales cumplieron con los criterios de inclusión. La información fue obtenida de la base de datos de la consulta privada de retina y vítreo de la Clínica Unidad Láser del Atlántico en Barranquilla, Colombia, en el período de enero de 2012 a junio de 2016. No se incluyeron en el estudio todos los pacientes con datos incompletos en su historia clínica o que no cumplieran los criterios de inclusión. Se analizaron los datos de pacientes con diagnóstico clínico e imagenológico de EM secundario a distintas

patologías vitreoretinianas, que recibieron al menos una dosis de ozurdex y tuvieron seguimiento por tomografía de coherencia óptica (OCT) macular previo y posterior al tratamiento, con un periodo de seguimiento de al menos 4 meses.

Se utilizó la prueba de T de Wilcoxon para muestras pareadas, Se realizaron pruebas no paramétricas para evaluar la relación entre los subtipos de edema macular en las diferentes patologías, con Intervalos de confianza de 95% y valores alpha del 5%.

Criterios de inclusión y exclusión

Las variables registradas fueron Edad, sexo, agudeza visual mejor corregida (AVMC), presión intraocular (PIO) a 1 - 6 meses del tratamiento, respuesta macular al tratamiento con ozurdex a los 4 meses valorada por OCT (Zeiss Cirrus HD-OCT), de acuerdo a los datos obtenidos por el OCT, se subclasificó el EM en dos tipos, un EM predominantemente quístico, con espacios intrarretinianos quísticos hiporreflectivos y septos hiperreflectantes; y un EM predominantemente difuso con un engrosamiento macular de característica esponjoso y disminución de su reflectividad intrarretiniana.

Los criterios de inclusión tomados fueron, el tratamiento con implante intravítreo de liberación sostenida de dexametasona (Ozurdex - Allergan, Inc., Irvine, CA), seguimiento de EM por OCT previo y posterior a tratamiento intravítreo, pacientes pseudofáquicos, no historia previa de hipertensión ocular e historia de EM secundario a: Retinopatía diabética, DMRE húmeda multitratada con anti VEGF, oclusión venosa retiniana central (OVRC), uveítis, síndrome de Irvine Gass, postoperatorio de pelaje de membrana epirretiniana (PO de pelaje de MER) y postoperatorio de Desprendimiento de retina (PO de DR).

Entre los criterios de exclusión tenemos a pacientes con historia de aplicación de terapias intravítreas antiangiogénica o de otros medicamentos dentro de los 4 meses previo o posterior al tratamiento con el dispositivo de liberación sostenida de dexametasona.

Las variables cualitativas fueron estudiadas en porcentajes y frecuencias y las cuantitativas en

mediana y rangos intercuartílicos. Se analizaron los datos con el software SPSSv20.

RESULTADOS

El rango de edades fue de 44 a 86 años (Mediana= 66.5 RI 10.5), de los cuales 13 ojos (59,1%) correspondieron a pacientes femeninos y 9 (40.9%) a masculinos, así mismo, un 40.9% de ojos fueron izquierdos y un 59.1% de ojos derechos.

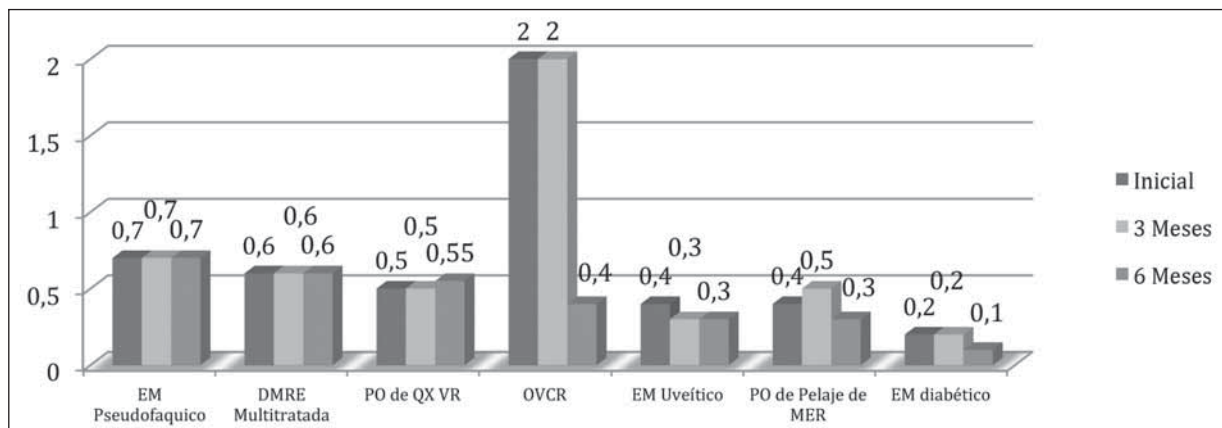
De entre los casos incluidos en el estudio, tenemos que la distribución del edema macular de acuerdo a su etiología se presentó de la siguiente manera, teniendo 9 casos (40.91%) de postoperatorios de pelaje de membrana epirretiniana, 4 casos (18%) de EM pseudofáquico, 3 casos (14%) de EM diabético, 2 casos (9%) de postoperatorios de cirugía vitreoretiniana (PO de DR), 2 casos (9%) de DMRE multitratadas con Anti-VEGF intravítreo, 1 caso (5%) de OVRC y 1 caso (5%) de EM uveítico.

La AVMC promedio previo al tratamiento intravítreo con Ozurdex fue de 0.45 LogMar (MEDIANA 0.4 LogMar RI 0.387), la AVMC promedio 3 meses posterior al tratamiento fue 0.46 LogMar (MEDIANA 0.3 LogMar RI 0.51) y la AVMC final a los 6 meses posterior al tratamiento fue 0.40 LogMar (MEDIANA 0.34 LogMar RI 0.51). Los grupos que mostraron una mejor recuperación de AVMC a los 6 meses del tratamiento fueron el caso con EM secundario a OVRC, el grupo de EM secundario a postoperatorio de membrana epirretiniana y el EM diabético (Gráfica N. 1)

Se valoró la PIO previa al tratamiento y su seguimiento desde el mes 1 al mes 6 posterior al mismo. La PIO presentó picos de elevación en su seguimiento durante los meses 1 y 2 en el 59.9%, se presentó un incremento de la PIO por encima de los valores de normalidad en el 9% de la población, siendo manejada satisfactoriamente con antihipertensivos oculares.

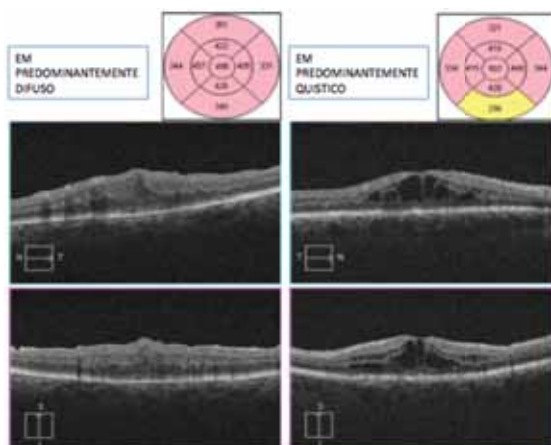
Se realizó una distribución del EM previo al tratamiento en dos subgrupos de acuerdo a sus hallazgos tomográficos, un EM predominantemente quístico y un EM predominantemente difuso (Imagen N. 1).

Gráfica N. 1



Se muestra la Distribución de la AVMC (LogMar) y su variación en el tiempo de acuerdo a los grupos de patologías tratadas.

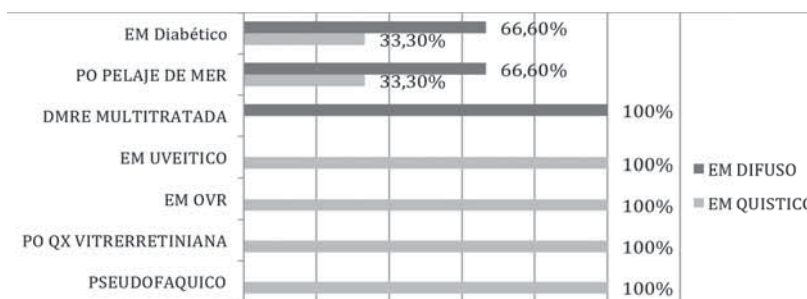
Imagen N. 1



Se muestran el caso de un postoperatorio de pelaje de Membrana epirretiniana con un EM predominantemente difuso y un caso de EM pseudofáquico con EM predominantemente quístico.

Se muestra la distribución del subtipo de EM difuso o quístico en cada patología.

Gráfica N. 2



La distribución del total de los casos para los subtipos de EM fue de 45.5%(10 casos) en el EM difuso y 54.5%(12 casos) en el EM quístico. Los casos asociados a EM diabético y EM en PO de pelaje de MER presentaron ambos subtipos de EM, así tuvieron ambos grupos un 66.6% con EM difuso y un 33.3% con EM quístico, los casos de DMRE húmeda multitratadas solo presentaron casos de EM difuso mientras que el resto de patologías solo presentaron casos de EM quístico

En la valoración de la resolución del EM \geq a 20 μ m de acuerdo a su subtipo posterior a 4 meses del tratamiento, encontramos que se presentó en el 75% de los casos con patrón de EM predominantemente quístico con una reducción promedio de 121.41 μ m (IC 95% 31.07 – 211.75, P: 0.013) y en el 30% de los casos de EM predominantemente difuso con una reducción promedio de 13.66 μ m (IC 95% -8.94 – 36.27, P: 0.201) (Tabla N 1 y Tabla N 2).

Tabla N. 1

| | N | % | Prom GFC Inicial (um) | PROM GFC PO (um) | RESOLUCION (um) | P | IC 95% |
|-------------|----|-------|-----------------------|------------------|-----------------|-------|----------------|
| EM Quístico | 12 | 54.5% | 410.1 | 288.7 | 121.4 | 0.013 | 31.07 – 211.75 |
| EM Difuso | 10 | 45.5% | 342.4 | 328.8 | 13.6 | 0.201 | -8.94 – 36.27 |
| TOTAL | 22 | 100% | | | | | |

Tabla N 1: Promedios en um de los grosores foveales maculares en ambos grupos, previo y posterior al tratamiento con el implante intravítreo de Dexametasona y sus promedios de resolución.

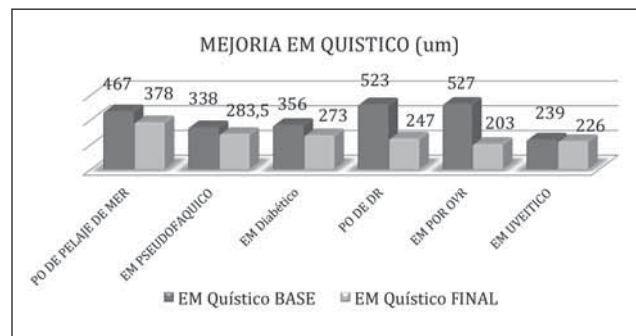
Tabla N. 2

| | N | % | Prom Cubo Macular Inicial (um ³) | Prom Cubo Macular PO (um ³) | RESOLUCION (um ³) |
|-------------|----|-------|--|---|-------------------------------|
| EM Quístico | 12 | 54.5% | 11.98 | 10.4 | 1.58 |
| EM Difuso | 10 | 45.5% | 10.74 | 10.35 | 0.30 |
| TOTAL | 22 | 100% | | | |

Tabla N 2: Promedios en um³ del cubo macular en ambos grupos, previo y posterior al tratamiento con el implante intravítreo de Dexametasona y sus promedios de resolución.

La mejoría del grosor macular posterior al tratamiento con el dispositivo de liberación prolongada de dexametasona intravítrea, presentó mejores resultados en las patologías asociadas al patrón de EM predominantemente quístico, manifestándose tanto en el grosor foveal central (GFC) como en el volumen macular (VM). Las patologías que presentaron mayor disminución del GFC fueron el EM secundario a OVRC y el EM secundario a postoperatorio de desprendimiento de retina (Gráfica N. 3 y 4).

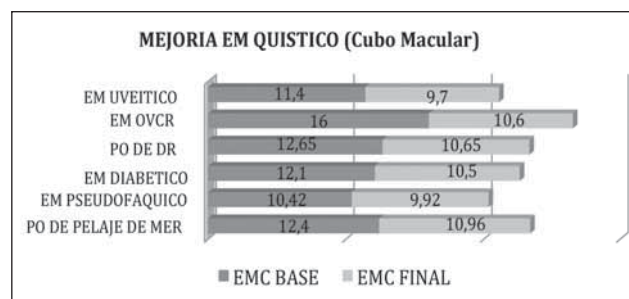
Gráfica N. 3



Se muestra la mejoría del GFC en el patrón de EM predominantemente quístico en cada patología.

A diferencia del EM predominantemente quístico, se observó que el grupo de EM predominantemente difuso presentó valores promedio de mejoría de GFC y VM bastante menores de acuerdo a la etiología del EM, así tenemos que el subgrupo con mayor resolución

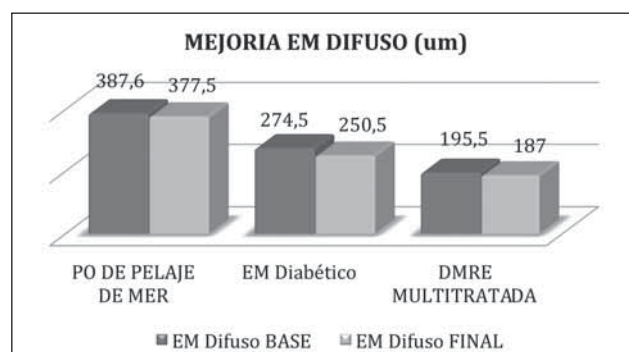
Gráfica N. 4



Se muestra los cambios previo y posterior al tratamiento con ozurdex en el VM en el patrón de EM predominantemente quístico en cada patología.

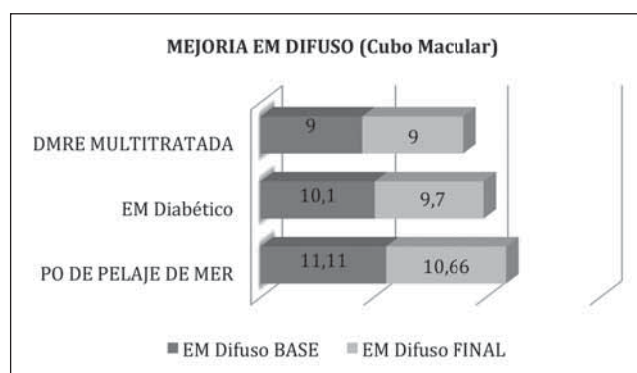
promedio fue el EM diabético en su subtipo difuso con una mejoría de 24 μm de GFC y 0.4 μm³ de VM en promedio (Gráfica N. 5 y 6).

Gráfica N. 5:



Se muestra la mejoría del GFC en el patrón de EM predominantemente difuso en cada patología.

Gráfica N. 6:



Se muestra los cambios previo y posterior al tratamiento con ozurdex del VM en el patrón de EM predominantemente difuso en cada patología.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, observamos que el tratamiento con el implante intravítreo de dexametasona provee una mejoría en el grosor foveal central y cubo macular en diversas patologías con edema macular secundario. Este estudio muestra una mejoría estadísticamente significativa a favor del edema macular de predominancia quística a diferencia del edema macular de predominancia difusa.

A diferencia de este estudio, el estudio de Kaldirim y colaboradores, estudio retrospectivo en 35 ojos con EM diabético persistente, tratados con el implante intravítreo de dexametasona, que no muestra diferencias significativas entre los pacientes con EM de predominancia quística, versus los EM de predominancia difusa.⁵

En cuanto a la respuesta de los edemas maculares de predominancia quística, similar a lo observado en otros estudio como, el estudio de Adán y colaboradores, donde muestran una serie de casos de 13 pacientes vitrectomizados con edema macular quístico persistente uveítico, con buena respuesta al dispositivo intravítreo de dexametasona, presentando el pico de mejor respuesta a las 4 semanas posterior al tratamiento y una mejoría promedio de 2 líneas de visión a los 3 meses posterior al tratamiento.⁶ En el estudio de Thanos y colaboradores, estudio retrospectivo que incluyó a 17 casos con edema macular quístico recalcitrante secundario a

postoperatorios de reparo de desprendimientos de retina regmatógenos, manejados con el implante intravítreo de dexametasona, se observó también una mejoría estadísticamente significativa en la AVMC, en el GFC y CM a 1 y 3 meses posterior al tratamiento, con recurrencia del edema posterior a los 3 meses que requirió retratamiento.⁷ Hattenbach y colaboradores, muestran en un estudio multicéntrico retrospectivo de 39 ojos con EM quístico persistente posterior a una cirugía de membrana epirretiniana macular, tratados con el implante de dexametasona, con una disminución significativa del GFC a los 4 meses posterior al tratamiento.⁸

En este estudio se encontró que los edemas maculares de predominancia difusa presentaron una respuesta promedio no significativa, tanto en el GFC como en su CM. A diferencia de los estudio de Callanan y colaboradores, así como el de Escobar y colaboradores, quienes muestran una mejoría en el GFC y las letras ganadas con el implante intravítreo de dexametasona en combinación con fotocoagulación laser focal, para el tratamiento de una población con EM diabético difuso, con un pico de mejoría en el GFC dentro de los primeros 2 meses posterior al tratamiento.^{9,10} Esen y colaboradores muestran resultados similares con una respuesta significativa en mejoría de AVMC y GVC con picos de mejoría en los meses 1 y 3 posterior al tratamiento, en 25 ojos con diagnóstico de EM diabético difuso tratado con el implante intravítreo de dexametasona.¹¹ Los estudios muestran una recurrencia del edema macular e incremento del GFC luego de los 4 meses posterior al tratamiento.⁹⁻¹¹

A diferencia de los estudios citados, el presente estudio incluye una gran variedad de patologías vitreoretinianas, en las cuales se puede apreciar una mejor respuesta al tratamiento con el implante intravítreo por parte del EM de predominancia quística. Según nuestro estudio, la clasificación del subtipo de EM podría ayudar a predecir una mejor respuesta en su tratamiento con el dispositivo de dexametasona intravítreo.

CONCLUSIÓN

En este estudio se observó que la hipertensión ocular posterior al implante de Ozurdex no fue significativa,

siendo manejada con antihipertensivos tópicos. Los pacientes con mejor resolución del EM de acuerdo a su patología en micras fueron: el EM por OVR y PO de cirugía Vítreo Retinianas. Se observó una mayor resolución del EM de predominancia quística lo cual fue estadísticamente significativo, a diferencia del EM de predominancia difusa, lo que podría influir en la predicción de la respuesta al tratamiento con el implante intravítreo de dexametasona. Se encontró que una mejor respuesta al tratamiento con Ozurdex en el EM de predominancia quística se manifestó tanto en el GFC como en el CM.

En este estudio hay una limitación importante por el número de casos, por lo que consideramos que estudios con un mayor número de casos, de naturaleza prospectivos y multicéntricos son necesarios.

Agradecimiento:

Agradecemos a todo el equipo de investigación del departamento de Retina de la Clínica Unidad Láser del Atlántico y la Universidad del Norte en Barranquilla Colombia.

REFERENCIAS

1. Kapoor K, Wagner M, Wagner A. The sustained release dexamethasone implant: expanding indications in vitreoretinal disease. *Semin Ophthalmol* 2015;30(30):5-6.
2. London N, Chiang A, Haller J. The dexamethasone drug delivery system: indications and evidence. *Adv Ther* 2011;28(5):336-51.
3. Kuppermann BD, Goldstein M, Maturi RK, Pollack A, Singer M, Tufail A, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant as Adjunctive Therapy to Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ophthalmologica* 2015;234(1):40-54.
4. Garweg JG, Zandi S. Retinal vein occlusion and the use of a dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) in its treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2016;254(7):1257-65.
5. Kaldirim H, Serpil Y, Kursat A, Gurez C, Savur F. Implantation in Patients With Different Morphological Diabetic Macular Edema Having Insufficient Response To Ranibizumab. *Retin J Retin Vitri Dis* 2017;0(0):1-7.
6. Adán A, Pelegrín L, Rey A, Llorenç V, Mesquida M, Molins B, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant for Treatment of Uveitic Persistent Cystoid Macular Edema in Vitrectomized Patients. *Retina* 2013;33(7):1435-40.
7. Thanos A, Todorich B, Yonekawa Y, Papakostas TD, Khundkar T, Elliott D, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant for the Treatment of Recalcitrant Macular Edema After Rhegmatogenous Retinal Detachment Repair. *Retina* 2017; Jun 15. doi: 10.1097/IAE.0000000000001720.
8. Hattenbach L-O, Springer-Wanner C, Hoerauf H, Callizo J, Jungmann S, Brauns T, et al. Intravitreal Sustained-Release Steroid Implants for the Treatment of Macular Edema following Surgical Removal of Epiretinal Membranes. *Ophthalmologica* 2017;237(4):232-7.
9. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013;120(9):1843-51.
10. Escobar-Barranco JJ, Pina-Marín B, Fernández-Bonet M. Dexamethasone implants in patients with naive or refractory diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2015;233:176-85.
11. Esen E, Sizmaz S, Demircan N. Efficacy of dexamethasone intravitreal implant for the treatment of persistent diffuse diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2017;37(1): 1-6