

Tratamiento del edema macular con triamcinolona intravítrea decantada y ultrafiltrada

Treatment of macular edema with sedimented and filtered intravitreal triamcinolone

CABRERA MARRERO B, CABRERA LÓPEZ F, MESA LUGO F, BAETA BAYÓN L, JEREZ OLIVERA E, CRESPO LLORDEN A, CARDONA GUERRA P

RESUMEN

Objetivo: Presentar nuestros resultados en el tratamiento del edema macular mediante la inyección de triamcinolona intravítrea decantada y ultrafiltrada.

Material y método: Estudiamos retrospectivamente una muestra de 21 pacientes tratados mediante inyección intravítrea de triamcinolona en el Hospital Universitario Insular de Gran Canaria entre enero del 2005 y febrero del 2006. La concentración de triamcinolona libre de excipientes fue de 8 mg en 0,1 ml. La técnica de purificación del principio activo empleada fue la decantación y posterior ultrafiltración. Los resultados funcionales se midieron en términos de variación de la AV y los resultados anatómicos mediante la tomografía de coherencia óptica (OCT).

Resultados: La AV mejoró en 2 o más líneas en 9 casos (42,8%) y en 20 casos disminuyó el engrosamiento retiniano medido por la OCT (95,2%).

Conclusión: La inyección de triamcinolona intravítrea es un método terapéutico efectivo en el tratamiento del edema macular, consiguiendo mejorías tanto anatómicas como funcionales.

Palabras claves: Edema macular, triamcinolona intravítrea, ácido bencílico, tomografía de coherencia óptica.

ABSTRACT

Purpose: We evaluate our results with intravitreal triamcinolone injection in the treatment of the macular oedema.

Material and methods: We have developed a retrospective study of the surgical outcome in 21 patients who underwent intravitreal triamcinolone injection at the Hospital Universitario Insular de Gran Canaria between 2005 and 2006. The concentration of triamcinolone was 8 mg per 0.1 ml. We used two different purification techniques to reduce the solvent of

Correspondencia:
Begoña Cabrera Marrero
Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil.
Avda. Marítima del Sur, s/n.
35016 Las Palmas de Gran Canaria.

the triamcinolone: decantation and subsequent ultrafiltering. The outcome of patients was measured according to visual acuity improvement and according to the results obtained through OCT to assess macular oedema decrease.

Results: Visual acuity improved 2 or more lines in 9 cases (42.8%) and OCT showed a decrease of macular oedema in 20 cases (95.2%).

Conclusion: Intravitreal triamcinolone injection reduces macular oedema effectively and improves visual acuity.

Key words: Macular oedema, intravitreal triamcinolone, benzyl alcohol, optical coherence tomography.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años el uso de la triamcinolona intravítrea (TIV) se ha incrementado considerablemente y son muchas las patologías en las que los resultados son prometedores. Durante décadas las únicas vías de administración de corticoides con efecto a nivel ocular eran la tópica, la oral, la subconjuntival o la subtenoniana. Sin embargo, en determinadas patologías la concentración de esteroides en el lugar de acción no era suficientemente alta para conseguir el efecto terapéutico deseado, o se asociaba a complicaciones sistémicas derivadas de tratamientos prolongados. Fue Machemer (1) el primero que sugiriere el uso de cristales de cortisona intravítrea para suprimir de forma local la inflamación intraocular y la proliferación de células intraoculares.

En la actualidad, el corticoide más utilizado por vía intravítrea es el acetónido de triamcinolona (TA) en su forma depot. El prolongado efecto terapéutico de la triamcinolona se debe a la mínima solubilidad en agua y a su presentación farmacológica en forma de suspensión. Beer et al. llevó a cabo un estudio en relación a la farmacocinética de la triamcinolona intravítrea en humanos a una concentración de 4 mg en 0,1 ml, detectando concentraciones medibles de triamcinolona al menos durante 3 meses, siendo la vida media del fármaco de 18,6 días en ojos no vitrectomizados. En el caso de pacientes vitrectomizados la vida media disminuía, siendo de 3,2 días (2).

El mecanismo de acción de los corticoides a nivel ocular a parte de su efecto antiinfla-

matorio al inhibir la producción de ácido araquidónico, consiste en disminuir la permeabilidad y estabilizar la barrera hematorretiniana (BHR). Reducen la permeabilidad de la BHR al disminuir la producción de prostaglandinas y del factor de crecimiento endotelial (VEFG) y restauran la BHR al aumentar la expresión de las proteínas ocludina y zónula ocludens-1 en las uniones estrechas de las células endoteliales (3).

Actualmente se describen en la literatura un número creciente de patologías en las que la aplicación de la triamcinolona intravítrea podría ser un arma terapéutica efectiva, como son: retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético, oclusión de vena central y rama de la retina, degeneración macular exudativa, glaucoma neovascular, uveítis crónica, edema macular crónico en pseudofáquico, telangiectasias perifoveales, oftalmia simpática, oftalmopatía isquémica, edema macular inducido por radiación, hipotonía ocular crónica pre-ptisica y retinitis pigmentaria (4).

Mc Cuen et al. demostró la ausencia de toxicidad ocular del acetónido de triamcinolona intravítrea en animales de experimentación. Estos resultados eran similares a los observados clínicamente en pacientes que sufrieron inyecciones accidentales de corticoides intraoculares (5). Sin embargo, en estudios recientes realizados *in vitro* y en animales de experimentación, han encontrado efecto tóxico en el epitelio pigmentario y fotorreceptores de la retina, así como alteraciones en el ERG (6,7).

Las complicaciones derivadas del empleo de la TIV son las hemorragias subconjuntivales, vítreas y/o coroideas, el desprendimiento

de retina y la endoftalmitis infecciosa (8) (0,87%) desencadenadas por el procedimiento de la inyección, y la catarata, el aumento de la presión intraocular (PIO), la endoftalmitis no infecciosa y la pseudoendofthalmitis, en relación con el contenido inyectado (3).

Los múltiples estudios publicados nos muestran que un porcentaje significativo de pacientes debutarán con un aumento de moderado a severo de la PIO tras la inyección de TIV. El glaucoma 2° de ángulo abierto es un riesgo potencial asociado a cualquier terapia corticoidea ocular. Los corticoides aumentan la resistencia al paso del humor acuoso a nivel de la malla trabecular. Por otro lado, la obstrucción mecánica del trabeculum por los cristales de triamcinolona o el vehículo pueden contribuir al incremento de la PIO. Singh et al. publicaron recientemente un caso de aumento de la PIO de forma brusca a la semana de la inyección de TIV asociado a la presencia en el ángulo iridocorneal de material blanquecino (9). Aunque un alto porcentaje se controlan con tratamiento médico, el riesgo de necesidad de cirugía filtrante existe, aunque es mínimo (10).

Jonas et al. en un estudio prospectivo no comparativo, en pacientes tratados con 25 mg de TIV obtuvo un 50% de casos de aumento de la PIO por encima de los 21 mmHg. Este incremento se producía entre 1-2 meses tras la inyección, respondiendo a los hipotensores tópicos y alcanzando valores de PIO normales a los 6 meses. En las reinyecciones de TA por recurrencia del edema macular, el incremento de la PIO sólo se desencadenó en los pacientes que presentaron un aumento de la PIO en la primera inyección (11). En aquellos pacientes con aumento de la PIO obtuvo mejores resultados en la resolución del edema.

Wingate et al. detectó un incremento $> 0 =$ de 5 mmHg de la PIO en el 30% de los pacientes (12).

Liu et al. en un análisis retrospectivo de 387 ojos tratados con 4 mg de TIV obtuvo unos valores de PIO > 21 mmHg en el 16,3%, alcanzando valores > 30 mmHg en el 5,1% y precisando cirugía filtrante para el control de la presión en el 0,8% (13).

Gillies et al. en un estudio controlado y randomizado, para valorar la seguridad de la

inyección de 4 mg de TIV, obtuvo un 28% de aumento moderado de la PIO que requirió tratamiento tópico hipotensor. El período de permanencia de la PIO elevada fue de al menos 6 meses en la mayoría de los ojos (14).

La triamcinolona acetónido que está comercializada en España (Trigon Depot; 40 mg/ml, Bristol-Myers Squibb SL, New York, NY, USA) no es de uso específicamente ocular, entre sus excipientes destaca el alcohol bencílico a una concentración de 9 mg/ml. Se postula que la causa de la endofthalmitis no infecciosa sea el disolvente en el que se encuentra la triamcinolona en los preparados comerciales (15).

Victoria et al. llevaron a cabo recientemente un estudio experimental para determinar la toxicidad de la inyección intravítrea de distintas concentraciones de alcohol bencílico en conejos. La toxicidad en el ojo del conejo se manifestaba cuando la concentración de alcohol bencílico era 3,3 veces mayor a la concentración de 0,022% presente cuando inyectamos 0,1 ml de un vial de 40 mg/ml de Kenalog®. Por lo que, sugieren la extracción de los excipientes, especialmente si el volumen inyectado es $> 0,1$ ml (16).

Se han publicado diferentes técnicas para eliminar el vehículo en el que se encuentra suspendido el acetónido de triamcinolona, en especial el alcohol bencílico. Las técnicas no filtrantes se basan en la sedimentación y la centrifugación. Las técnicas filtrantes utilizan 2 tipos de filtros; el Millipore filter (Millex-GS 0.22 μ m pore size) Millipore Co. Cork, Ireland y el Pall filter (Versapor membrana 5 μ m pore size) Pall corporation, MI, USA.

Ya en un estudio publicado en el 2000, Jonas et al. separaban el principio activo del disolvente por decantación (17).

La desventaja de extraer el disolvente es que la dosis inyectada de corticoide es imprecisa. Sin embargo, Chi et al. publican un método para concentrar la triamcinolona. Consiste en extraer en una jeringa de tuberculina 1 ml de un vial de 40 mg/ml de triamcinolona y mantener la aguja en posición vertical para que sedimenten los cristales. Tras varios períodos de tiempo 5, 10, 15, 20, 30 y 40 min., eliminan el sobrenadante, 0,9 ml. Al medir las concentraciones de TA en los

0,1 ml restantes mediante cromatografía obtienen en función del tiempo de sedimentación 10,5, 15, 17, 18,5, 19,8 y 21,2 mg respectivamente. Llegando a la conclusión de que la concentración de TA puede ser fácilmente ajustada y que va a depender del tiempo de sedimentación (18).

La centrifugación por gradientes de densidad, propuesta por Hernández-Ortega et al., consiste en centrifugar el preparado comercial a 3.000 rpm. durante 5 minutos extrayendo 0,9 ml del sobrenadante de la solución y sustituyéndolo por 0,9 ml de solución salina balanceada (BSS) (19).



Fig. 1a:
Instrumental
necesario para la
purificación del
Trigón Depot®.



Fig. 1b:
Decantación.



Fig. 1c:
Ultrafiltración.

García Arumí et al. llevan a cabo un estudio para cuantificar, por medio de la cromatografía líquida de alta precisión (HPLC), la cantidad de acetónido de triamcinolona y alcohol bencílico presente tras el empleo de las distintas técnicas de decantación y ultrafiltración usadas para eliminar el alcohol bencílico. Obtiene que la concentración de alcohol bencílico disminuye de forma estadísticamente significativa en todas las técnicas si se compara con el vial comercializado. Sin embargo, no encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos métodos empleados para reducir el disolvente. Por otro lado, la concentración de TA se mantiene sin cambios, respecto a la concentración inicial, cuando se realiza la centrifugación; es significativa mayor cuando se emplea el filtro de 0,22 μm y la sedimentación con posterior suspensión con 0,5 ml de BSS; y es significativamente menor cuando se emplea el filtro de 5 μm y la sedimentación con posterior suspensión con 0,9 ml de BSS. Finalmente tras los resultados obtenidos recomiendan como técnica de purificación la centrifugación propuesta por Hernández-Ortega (20).

Nosotros proponemos como método de purificación del principio activo la sedimentación seguida de la ultrafiltración (fig. 1a). La técnica empleada para purificar la ampolla de Trigón depot® consiste en primer lugar en decantar 2 viales (fig. 1b), retirar el disolvente y hacer dilución con 0,9 ml de BSS del soluto restante de los 2 viales, para obtener 1 ml de solución y una concentración de triamcinolona de 80 mg/ml. Posteriormente se lleva a cabo el ultrafiltrado (fig. 1c). Para ello se coloca un filtro de 0,22 μm en la jeringa que contiene 1 ml de triamcinolona previamente decantada, y una llave de 3 pasos y en la 2.^a entrada de la llave de 3 pasos, una jeringa de 2 ml con BSS. La técnica de filtrado consiste en hacer pasar la dilución a través del filtro, quedando el soluto retenido en el filtro y eliminando el disolvente. A continuación, se reconstituye la dilución previa inyectando 1 ml de BSS limpio desde la jeringa de 2 ml, obteniendo un principio activo libre de excipientes. El proceso se repite, al menos una segunda vez, para eliminar la mayor cantidad de ácido bencílico del vial comercial.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudiamos retrospectivamente una serie de 21 pacientes (21 ojos) con edemas maculares susceptibles de tratamiento con corticoides intravítreos. En nuestra serie la etiología del edema macular era la diabetes en 14 ojos, la trombosis de rama venosa en 3 ojos, la uveítis en 2 ojos y la cirugía complicada de catarata con edema macular quístico crónico en 2 ojos. Todos fueron tratados con una inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona en el Hospital Universitario Insular de Gran Canaria en el período comprendido entre enero del 2005 y febrero del 2006.

De los pacientes 10 eran varones y 11 eran mujeres, con edades comprendidas entre los 53 y los 70 años. Previamente, a todos los pacientes se les tomó la AV medida con los optotipos de Snellen y la presión intraocular con el tonómetro de aplanación. El diagnóstico se realizó con biomicroscopía y tomografía de coherencia óptica. Los pacientes con tracción en la mácula detectados por biomicroscopía y/o OCT eran excluidos. Así como aquellos pacientes con historia de glaucoma o hipertensión ocular. Todos los pacientes fueron informados y firmaron el consentimiento.

La concentración de triamcinolona empleada fue de 8 mg en 0,1 ml. Y en todos los casos se realizó la purificación mediante decantación y ultrafiltración.

La inyección de triamcinolona se llevaba a cabo en quirófano, en condiciones de esterilidad y bajo anestesia tópica. En primer lugar, en el antequirófano se dilataba la pupila con tropicamida y fenilefrina y se realizaba profilaxis con quinolona tópica para posteriormente, colocar el balón de Honan durante 20 minutos. Ya en el quirófano el ojo era anestesiado con lidocaína al 5% y era lavado con povidona yodada al 5% diluída en BSS. Luego 0,1 ml (8 mg/ml) de triamcinolona intravítrea (Trigón Depot®) era inyectado transconjuntival en el cuadrante temporal inferior, a una distancia del limbo de 3,5 mm en ojos pseudofáquicos y de 4 mm en ojos fáquicos, utilizando una jeringa de 1 ml de tuberculina y una aguja de 30 G. Al extraer la aguja se aplicaba una hemosteta en el lugar de la

inyección y se realizaba masaje digital para disminuir la presión intraocular. Finalmente se aplicaba nuevamente povidona yodada al 5% y quinolona tópica. Después de la inyección, el fondo de ojo era examinado con el oftalmoscopio indirecto en quirófano.

Se pautaba una quinolona tópica cada 15 minutos. Una hora después de la inyección del corticoide, los pacientes eran explorados en la consulta donde se tomaba la PIO y se visualizaba nuevamente el fondo de ojo. Posteriormente se pautaba antibiótico tópico cada 3 horas e hipotensor en aquellos casos en los que la PIO era >21 mmHg. Los pacientes eran examinados al día siguiente de la inyección y el seguimiento posterior era a la semana, al mes, a los 3 meses, a los 6 meses. Realizándose en cada control una exploración completa que incluía la AV, la PIO, la biomicroscopía del polo anterior y con lente de 78 D del fondo de ojo y una OCT.

RESULTADOS

Los resultados se obtuvieron tras un período de seguimiento de 1 a 6 meses, con una media de 3 meses. Los resultados funcionales se midieron en términos de variación de la AV y los resultados anatómicos mediante examen clínico con biomicroscopía con lente de 78 D y tomografía de coherencia óptica.

En cuanto a los resultados funcionales en 13 casos la AV visual mejoró (61,9%), en 7 casos permaneció sin cambios (33,3%) y en 1 caso empeoró (4,7%). Según la etiología del edema la AV mejoró en 9 de los 14 casos de diabetes (64,2%) de los cuales 7 eran EMQ, en 2 casos de uveítis (100%), en 1 caso de TVR (33,3%) y en 1 caso de EM tras cirugía de catarata (50%). Del total de la muestra, mejoraron la AV en dos o más líneas de Snellen 9 pacientes (42,8%) (fig. 2).

• EMCS DM	n= 5	1	20%
• EMQ DM	n= 9	5	55,5%
• EM DM _T	n=14	6	42,8%
• EMQ TRV	n= 3	1	33,3%
• EMQ uveítis	n= 2	1	50%
• EMQ catarata	n= 2	1	50%
TOTAL	n= 21	9	42,8%

Fig. 2: Mejoran la AV en dos o más líneas de Snellen según tipo de EM.

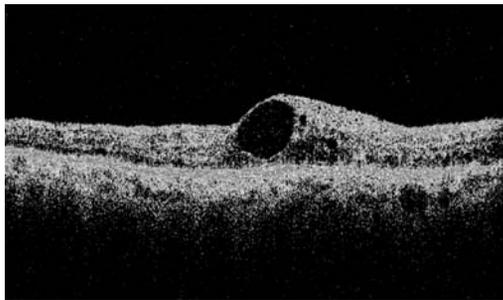


Fig. 3a: EMQ diabético pre-TIV.
AV: 0,6; OCT: 388 μ .

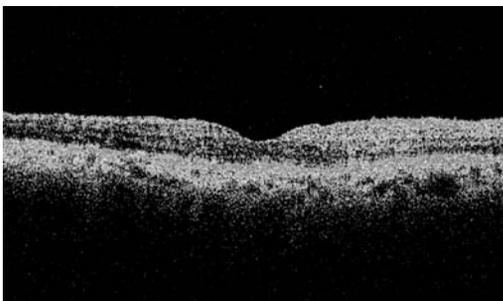


Fig. 3b: EMQ diabético post-TIV.
AV: 0,8; OCT: 205 μ .

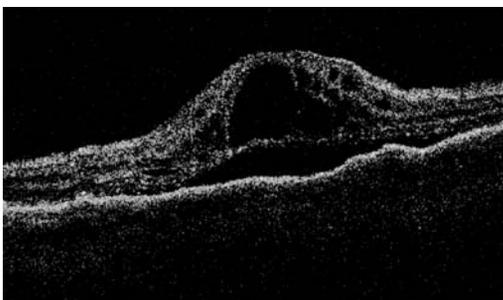


Fig. 4a: EMQ uveítis.
AV pre-TIV: cd 10 cm; OCT: 441 μ .

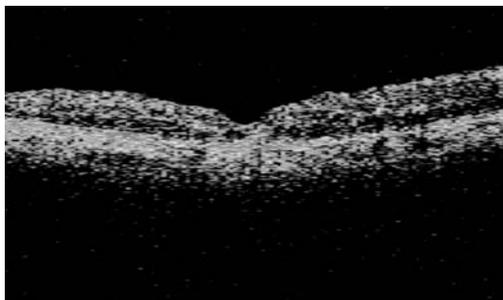


Fig. 4b: EMQ uveítis post-TIV (1 m).
AV: cd 25 cm; OCT: 154 (-295) μ .

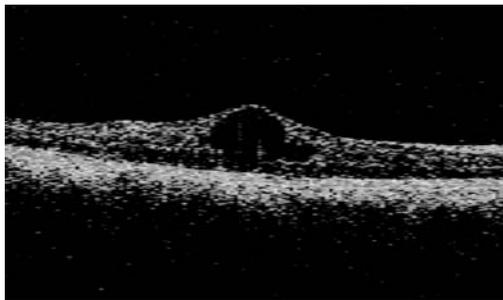


Fig. 5a: EMQ diabética. pre-TIV.
AV: 0.33; OCT: 408 μ .

En cuanto a los resultados anatómicos se objetivó una disminución del engrosamiento retiniano medido por la OCT en 20 casos (95,2%) (fig. 3 y 4) . Únicamente un paciente presentó un aumento del engrosamiento desencadenado por la presencia de una membrana epirretiniana.

El número de casos de recidiva fue de 5 (23,8%). Previamente habían experimentado una mejoría del engrosamiento retiniano a nivel macular objetivado por la OCT, para posteriormente evolucionar hacia un empeoramiento del engrosamiento que se manifestó a los 2-4 meses tras la inyección, con una media de 3,4 meses (figs. 5 y 6). En uno de los casos se reinyectó TA evolucionando favorablemente con resolución del edema.

Entre las complicaciones, presentamos 5 casos de incremento de la PIO (23,8%). Todos los casos fueron tratados con tratamiento tópico hipotensor, disminuyendo la presión a las cifras normales. En nuestra serie, ningún caso de endoftalmitis infecciosa, no infecciosa o pseudoinfecciosa fue diagnosticado.

CONCLUSIONES

La triamcinolona intravítrea es un método terapéutico efectivo en el edema macular. Entre sus desventajas se encuentran la necesidad de reinyecciones para mantener la mejoría de la AV y del engrosamiento retiniano y la necesidad de eliminar los excipientes del vial comercial, en especial el ácido bencílico, para reducir el riesgo de complicaciones y de toxicidad retiniana. Son necesarios futuros estudios para determinar la concentración de triamcinolona estándar que permita una mejoría de la AV durante más tiempo así como, la comercialización de un corticoide de uso específicamente intraocular sin excipientes o cuyos excipientes no tengan que ser eliminados.

En nuestra serie de 21 ojos, en los que tratamos a todos los pacientes con 8 mg en 0,1 ml de triamcinolona intravítrea previamente decantada y ultrafiltrada obtuvimos una mejoría de la AV en 2 o más líneas de Snellen en el 42,8% de los pacientes, una dis-

minución del engrosamiento retiniano medido por OCT del 95,2%, y un índice de recidiva del 23,8%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Machemer R, Sugita G, Tno Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979; 77: 171-180.
2. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peters GD 3rd, Miller M. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003; 110: 681-686.
3. Cabrera F, Cabrera B, Baeta I, Jerez E, Cardona P: Actualización en el diagnóstico y tratamiento del edema macular diabético. *Arch. Soc. Canar. Oftal* 2005; 16: 69-82.
4. Jonas JB. Onrevitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular edematous and neovascular diseases. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005; 83: 645-663.
5. McCuen BW II, Bessler M, Tano Y, Chandler D&macher R (1981): The lack of toxicity of intravitrea administered triamcinolone acetoni- de. *Am J Ophthalmol* 91. 785-788.
6. Shaikh S, Ho S, Engelmann L a. Klemann SW. Cell viability effects of triamcinolone acetonide and preservative vehche formulations. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 233-236.
7. Kai W, Yanrong J, Xiaoxin Li. Vehicle of triamcinolone acetonide is associated vith retinal toxicity and transient increase of lens density. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.*
8. Moskfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophtahlmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol.* 2003; 136: 791-796.
9. Singh IP, Ahmad SI, Yeh D, Challa P, Herndon LW, Allingham RR, Lee PP: Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 286-287.
10. Chang SY, Mei JC, Ching KC, Wen MH. Refractory Severe Ocular Hypertension after Intraviteal Triamcinolone Acetonide Injection. *Ophthalmologica* 2005; 219: 413-415.
11. Jonas JB, Kreissig I, Söfker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121: 57-61.
12. Wingate RJB, Beaumont PE: Intravitreal triamcinolone and elevate intraocular pressure. *Aust NZJ Ophthalmol* 1999; 27: 431-432.
13. Liu FK, martidis A, et al. Complications of Intravitreal Triamcinolone Acetonide, ARVO 2003.

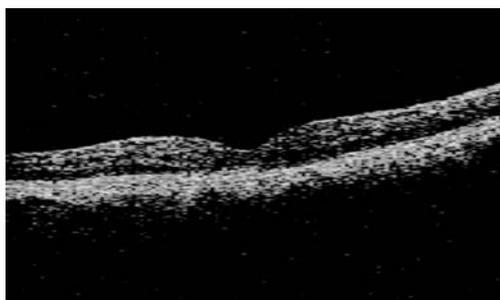


Fig. 5b: EMQ diabética post-TIV (1 m). AV: 0,66. OCT: 215 (-193) μ .



Fig. 5c: EMQ diabética post-TIV (3 m). AV pos TIV: 0,5; OCT: 335 (+120) μ .



Fig. 6a: EMQ tras cirugía complicada de catarata pre-TIV. AV: 0,33; OCT: 460 μ .

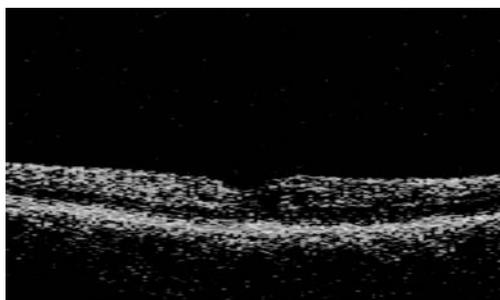


Fig. 6b: EMQ tras cirugía complicada de catarata post-TIV (1 m). AV: 0,33; OCT: 282 μ .

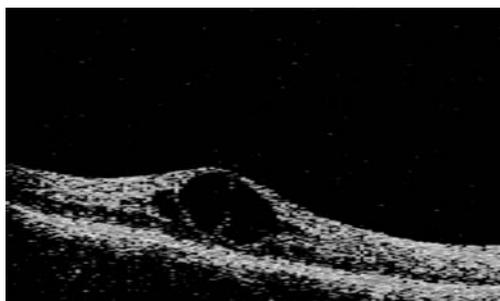


Fig. 6b: EMQ tras cirugía complicada de catarata post-TIV (3 m). AV post-TIV: 0,3; OCT: 449 (+167) μ .

14. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, Luo W, Penfold P, Cjua W, Mitchell P, Zhu M, Hunyor ABL: Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 336-340.
15. Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A, Regillo CD, Belmont JB & Martidis A (2003): Infectious and presume non –infectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolon acetonide injection. *Retina* 23: 686-691.
16. Vitoria L, Morrison MD, Hyoung J, Koh, MD, Lingyun. Intravitreal Toxicity of the Kenalog Vehicle (Benzyl Alcohol) in rabbits. *Retina* 2006; 26: 339-344.
17. Jonas JB, Hayler JK, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1064-1067. decantación.
18. Chin, Hee Seung; Kim, Tae Hwan; Moon, Yeon Sung; Oh, Jung Hyub. A convenient method to concentrate triamcinolone acetonide for intravitreal injection. *Retina*. 25(8): 1107-1108, december 2005.
19. Hernández-Ortega MC, Soto-Pedre E. A simple and rapid method for purification of triamcinolone acetonide suspension for intravitreal injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2004 Jul-Aug; 35(4): 350-1.
20. García Arumí J, Boixadera A, Giralt J, et al. Comparison of different techniques for purificación of triamcinolone acetonide suspension for intravitreal. *BR. J. Ophthalmol use*. 2005; 89: 1112-14.
21. Reyes Rodríguez M, Marrero Saavedra D, Mesa Lugo F, Valls de Quintana P, Estévez Jorge B. Uso de la triamcinolona intravítrea en el tratamiento del edema macular. *Arch. Soc. Canar. Oftal*. 2004; 15: 93-103.