

# Edema macular cistoide iatrogénico

## *Iatrogenic cystoid macular edema*

GARCÍA SÁNCHEZ J<sup>1</sup>, GARCÍA FEIJOÓ J<sup>1</sup>

### SUMMARY

A bibliographic review is made on cystoid macular edema of iatrogenic origin. Initially, it is found to be related to surgery, specially the intra-capsular extraction of the crystalline lens, with reduced incidence with extra-capsular extraction and particularly after phacoemulsification. A reduction of clinical as well as angiographic incidence is observed with the topical application of AINES. Even though the incidence is smaller, it may arise in the post-op of any surgical intervention of the anterior segment and vitreous-retina and also after laser application, particularly capsulotomy with Nd-YAG.

It is also related to anti-glaucomatose drugs, initially described after topical epinephrine, it was found associated to any anti-glaucomatose medication. Its incidence increases after epinephrine and dipivalilepinephrine, found in eye hypotensor lipids (prostaglandins); it has also been related to preservatives, particularly benzalconium chloride. It can be prevented, and in early detections becomes reversible, by the utilisation of AINES.

---

Numerosas son las causas de edema macular cistoide (EMC) que nos encontramos en la clínica diaria, sin embargo no siempre este edema se va a tener expresión clínica, por ello para comprender mejor su significación, hemos de distinguir entre EMC clínico y angiofluoresceingráfico (AFG), en este último vamos a encontrar el patrón típico de a de colorante en pétalos de flor a nivel de la mácula en la AFG, sin afectación de AV, por el contrario en el EMC clínico a esta imagen AFG hemos de añadir la disminución de AV de al menos 0,2. La prevalencia de la EMC AFG, es poco conocida, por el contrario la Clínica está mejor estudiada (1).

En 1953 Irvine (2), describe la asociación de disminución de AV con alteraciones vítreo-maculares tras la cirugía intracapsular del cris-

talino y en 1966 Gass y Norton describen el aspecto AFG típico de la lesión y lo denominan como síndrome de Irving-Gass (3).

El EMC se estima en el 77% tras cirugía intracapsular (4), disminuye la incidencia con la cirugía extracapsular (5) y con la facoemulsificación disminuye hasta el 19% de incidencia AFG y entre el 1% y el 6% de manifestación clínica (6), aunque esta incidencia se incrementa cuando hay ruptura capsular y todavía mas si se produce pérdida de vítreo (5,7).

Se ha encontrado además en cualquier tipo de cirugía intraocular, en pacientes con uveítis, en retinopatías vasculares (especialmente la diabética), tumores, traumatismos, distrofias retinianas (8,9) y en relación con la administración de determinados medicamentos, en especial los antiglaucomatosos (10).

---

<sup>1</sup> Doctor en Medicina y Cirugía.

También se ha descrito EMC, tras la capsulotomía posterior con láser Nd-YAG (11).

El EMC se desarrolla como consecuencia de la ruptura de la barrera hematorretiniana, aunque se afecta simultáneamente la barrera hematoacuosa. Se sabe que a partir de la herida o lesión inicial se produce la liberación de mediadores químicos de la inflamación al humor acuoso y vítreo (12), incluyendo entre otros las prostaglandinas que son probablemente el principal mediador de la inflamación y la permeabilidad vascular (13,14) y se ha demostrado tanto experimentalmente como en ojo humano la síntesis de prostaglandinas por los tejidos oculares (15-17). Además de la herida, también se ha podido comprobar que las propias células epiteliales traumatizadas en el acto quirúrgico, generan también mediadores de la inflamación (17,18). El proceso se desarrolla habitualmente a partir de la 5.<sup>a</sup> semana, alcanzando el máximo entre la 6.<sup>a</sup> y la 8.<sup>a</sup> (19), coincidiendo con el máximo valor de la inflamación medida con el láser flaremeter (17,18). Es conocido sobradamente la acción de la indometacina (20) y otros AINES en la prevención y tratamiento del EMC del afáquico y pseudofáquico (21-23), y también se ha comprobado que son más eficaces en aplicación tópica que por vía general (24). Además de las prostaglandinas, se ha podido demostrar la influencia de otros muchos factores en el desarrollo del EMC, como el complemento, el factor de activación plaquetaria, enzimas lisosomales, citoquinas, óxido nítrico, endotelina, así como la correlación directa de los síntomas clínicos con el nivel de citoquinas y la correlación entre interleuquinas y prostaglandinas (25,26). También se conoce que la ruptura de la barrera hematoacuosa propiciada por los VEGF y IGF-1, que liberan los tejidos isquémicos (retinopatía diabética), contribuye al desarrollo del EMC (27,28). Resumiendo, se llega a la conclusión de que cualquier factor que contribuya a la ruptura de las barreras hematoacuosa y/o hematorretiniana va a aumentar la probabilidad de desarrollo del EMC, tanto clínico como AFG.

El meta análisis de Rossetti, sobre la profilaxis y tratamiento del edema macular Cys-

toide posquirúrgico, puede resultar de gran ayuda para comprender la magnitud del problema y clarificar las ideas sobre el mismo (29).

La primera referencia a la relación de un fármaco antiglaucomatoso con la aparición de EMC es de Becker que en 1967, presenta en el «New Orleans Glaucoma Symposium» (30), en la que comunica la disminución de AV en pacientes afáquicos tratados con colirio de Epinefrina, señalándose un año más tarde, una incidencia en el afáquico del 20%-30% (31), se comprueba que el patrón AFG, de estos pacientes es idéntico al EMC posquirúrgico (32), siendo la incidencia AFG del 28% en un estudio realizado sobre 120 ojos afáquicos tratados con epinefrina (33). La maculopatía se desarrolla entre las 4 y las 8 semanas del inicio del tratamiento (31), también muy similar a la posquirúrgica y experimentalmente se comprueba en ojo de conejo que la epinefrina tópica incrementa las prostaglandinas en el ojo de conejo, especialmente si es afáquico (34) y se confirma tanto en el conejo como en el humano la ruptura de la barrera hematoacuosa (35,36). También se han encontrado maculopatías asociadas a otros fármacos antiglaucomatosos como la Dipivalilepinefrina (37) y el Timolol (38). En los últimos años, la aparición de EMC asociado al tratamiento antiglaucomatoso con prostaglandinas, es objeto de especial atención, las primeras referencias son del año 1988 (39-41). Schumer en 2000, hace una revisión en la que recoge que, en los ensayos clínicos de las fase I y II, no se detecta ningún caso de EMC, en los de fase III, se mencionan los dos primeros casos entre los 300 pacientes tratados a la concentración de 0,7% y un caso entre 2.000 con el colirio al 0,05%, reuniendo además otros 29 casos publicados en los que concurren diversos factores de riesgo como cirugía de catarata, uveítis, capsulotomía, retinopatía diabética, incluyendo además los 120 casos de los que tiene notificación Pharmacia hasta junio de 2000 entre unos 1.200.000 pacientes sometidos a tratamiento en todo el mundo (42). En el estudio retrospectivo de Lima sobre 212 pacientes afáquicos y pseudofáquicos con o sin capsulotomía posterior,

encuentra únicamente 3 casos en los que había sido necesario realizar una vitrectomía anterior por ruptura capsular durante la intervención (43). Wand publica dos estudios prospectivos, en el primero (44) presenta dos casos entre 38 pacientes de alto riesgo tratados con Latanoprost, en los que a la ruptura capsular se asocian otros factores, en el segundo (45) presenta tres casos de EMC confirmado por AFG, con más de 0,2 de disminución de AV, uno tratado con Travoprost, el segundo con Bimatoprost y el tercero con Unoprostone, que recuperan la AV y se resuelve el EMC normalizándose la AFG tras la suspensión de la prostaglandina y el tratamiento tópico con corticoides y AINES.

Son numerosos los artículos que confirman la ruptura de la barrera hemato-ocular y la parición de EMC en ojos afáquicos e incluso fáquicos (38,46,47), a pesar de que la cantidad de prostaglandina que vamos a detectar en la cámara anterior tras la aplicación tópica de una gota es únicamente del 1% y de que su vida media en cámara anterior es apenas de 3 a 4 horas y de que en el vítreo es totalmente imposible de detectar excepto en el caso de que se haya producido ruptura de la cápsula posterior durante la cirugía (48), sin embargo la instilación de los colirios de prostaglandinas, así como los otros fármacos antiglaucomatosos van a inducir la liberación de las prostaglandinas endógenas (49). Quizá más difícil de explicar es el hecho de a pesar de los factores de riesgo la inmensa mayoría de los pacientes tratados, no desarrollan el EMC clínico, ni tampoco el AFG, por tanto tiene que haber otros numerosos factores que desconocemos, pues en la literatura se puede estimar que el EMC clínico se presenta en alrededor del 1% de los ojos operados de catarata con cirugía complicada que incluye ruptura de cápsula posterior y pérdida de vítreo (3) y si a estos ojos les tratamos con prostaglandinas se estima que la incidencia puede incrementarse hasta un 5% (44).

Los estudios prospectivos más completos que además tienen el mérito de ser randomizados y doble ciego, son de Miyake, en el primero de ellos (47), incluye pacientes glaucomatosos operados de catarata y tratados

durante 5 semanas con Latanoprost y Diclofenaco (grupo I), Latanoprost y Fluormetolona (grupo II), placebo y Diclofenaco (grupo III), placebo y Fluormetolona (grupo IV), comprueba que el flare es mayor en los grupos II y IV, que en los I y III en el tercer día y en la primera y tercera semana y es mayor también en el grupo II que en el IV, la incidencia de EMC AFG a la 5.<sup>a</sup> semana es mayor en los grupos tratados con Fluormetolona, no hay diferencias entre el grupo I y III, La Po fue significativamente más baja en los grupos I y II que en los III y IV, entre las conclusiones del estudio se confirma la ruptura de las barreras hematoacuosa y hemoretiniana por el Latanoprost y la posibilidad de prevenir este efecto con el diclofenaco tópico en el otro estudio (38), se incluyen 168 ojos randomizados en 6 grupos, tratados y seguidos durante 5 semanas, el grupo A se trata con Timolol y Diclofenaco, el grupo B con Timolol y Fluormetolona, el grupo C con vehículo y diclofenaco, el grupo D con vehículo y Fluormetolona, el grupo E con vehículo sin conservante y Diclofenaco y el grupo F con vehículo sin conservante y Fluormetolona, entre los resultados se observa que el flare es más alto en los grupos B y D en los días 3 y 7 y en los grupos D y F en los días 7 y 14, el EMC AFG, es más alto en los grupos B y D que en el F, no hay diferencias entre los grupos B y D, tampoco hay diferencias entre los grupos A, C y E, el análisis de los resultados le lleva a la autor a concluir que tanto el Timolol como el Cloruro de Benzalconio rompen las barreras hematoacuosa y hemoretiniana y este efecto adverso puede ser prevenido con AINES, sin que ello suponga detrimento del efecto hipotensor de estos fármacos. En ninguno de los dos estudios, se desarrolló ningún EMC clínico.

Schumer (50), hace una recopilación de los efectos secundarios de las prostaglandinas, con referencia al EMC, hace una revisión de 113 casos, 29 proceden de 13 publicaciones obtenidas a través de Medline entre 1975 y 2001, consigue información de otros 19 casos a través de otras publicaciones que no se especifican, el resto son notificaciones espontáneas a la casa y los casos procedentes de los ensayos clínicos. En 13 casos no se

logró ningún dato adicional salvo la existencia del EMC, en los otros 100 se encuentran 89 con cirugía de catarata, el 83% tienen otros factores de riesgo asociados, en el 49% ha habido ruptura capsular durante la cirugía o capsulotomía con láser de Nd-YAG, un 15% habían tenido episodios previos de EMC, hay un 19% con LIO de cámara anterior y un 12% de afáquicos. De los 11 casos de ojos fúquicos, 3 habían sido operados de DR, 2 tenían fibrosis premacular previa, 1 había tenido EMC previamente, 1 tiene una cirugía previa no especificada, 1 tiene Retinopatía diabética, 1 una uveitis HLA B27 +, 1 Síndrome de Marfan con cristalino luxado, vitrectomía y lensectomía, 1 se había tratado por trabeculoplastia 2 semanas antes y en 1 ojo no había ningún factor de riesgo conocido, aunque este caso carece de confirmación AFG y podría tratarse de una DMAE. La duración media del tratamiento hasta la aparición del EMC, fue de 2,2 meses con un rango de 1 día a 11 meses. En el 79% de los casos el tratamiento era con más de un colirio, 3 de ellos con epinefrina, 3 con ecotiofato y el 65% con betabloqueantes. El 71% de los ojos se recuperó totalmente y el 96% parcialmente en una media de 2,2 meses tras suspender el tratamiento. En 3 ojos se mantiene el tratamiento y se recuperan, uno de ellos espontáneamente y 2 con ayuda de AINES. En 3 ojos no hay ningún tipo de recuperación, 1 desarrolla un agujero macular pero había sido operado además de la catarata de Trabeculectomía, DR y vitrectomía por fibrosis macular, el segundo era afáquico y el tercero era una cirugía extracapsular y además tenía capsulotomía YAG y había sido operado mediante implante valvular y había desarrollado fibrosis macular y edema corneal.

Actualmente, a la vista de todas las revisiones publicadas, se puede estimar que el EMC, asociado al uso de las prostaglandinas y los colirios antiglaucomatosos es una complicación excepcional, de todos modos, ha de ser tenido en cuenta cuando tengamos que tratar a un paciente de uno de los grupos de riesgo conocido. Si por alguna razón consideramos que el tratamiento se ha de mantener, se sabe que la utilización de AINES, evi-

ta el desarrollo del EMC, sin que se pierda el efecto hipotensor de estos colirios (35), y aunque el tratamiento también es eficaz cuando el proceso ya se ha desarrollado (2-23,45,50,51), se han de tomar una serie de precauciones, lo más útil en la práctica diaria es el test de Amsler en todos estos pacientes y para evitar la AFG, se considera que el OCT es lo perfecto para el seguimiento pues se puede realizar ante cualquier duda en los pacientes de riesgo (52,53).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wand M, Shields BM. Cystoid macular edema in the era of ocular hypotensive lipids. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 393-397.
2. Irvine SR. A new defined vitreous syndrome following cataract surgery interpreted according to recent concepts of the structure of the vitreous. *Am J Ophthalmol* 1954; 36: 599-619.
3. Gass JDM, Norton EDW. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein, funduscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1966; 76: 646-661.
4. Meredith TA, Kenyon KR, Singerman LJ, et al: Perifoveal vascular leakage and macular edema after intracapsular cataract extraction. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 765-776.
5. Jaffe NS, Clayman HM, Jaffe MS. Cystoid macular edema after intracapsular and extracapsular cataract extraction with and without an intraocular lens. *Ophthalmology* 1982; 89: 25-29.
6. Ursell PG, Spalton DJ, Withcup SM et al. Cystoid macular edema after phacoemulsification: Relationship to blood-aqueous barrier damage and visual acuity. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25: 1492-1497.
7. Ohrloff C, Schalnus R, Rothe R, et al. Role of the posterior capsule in the aqueous-vitreous barrier in aphakic and pseudophakic eyes. *J Cataract Refract Surg* 1990; 16: 198-201.
8. Pollack A, Leiba H, Bukelman A, et al. Cystoid macula oedema following cataract extraction in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 221-224.
9. Miyake K, Miyake Y, Maekubo K et al. Incidence of cystoid macular edema after retinal detachment surgery and the use of topical indomethacin. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 510-519.
10. Handa J, Henry JC, Krupin T et al. Extracapsular cataract extraction with posterior chamber lens implantation in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 765-769.

11. Liesegang TJ, Bourne WJ, Ilstrup DM. Secondary surgical and neodimium :YAG laser discussions. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 164-168.
12. Kent D, Viores SA, Campochiaro PA. Macular oedema: the role of soluble mediators. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 542-545.
13. Miyake K, Ibaraki N. Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 2002; 47(Suppl 1): S203-S218.
14. Miyake K. Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin. A preliminary report. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1977; 203: 81-88.
15. Bhattacharjee PKulkarny PS, Eakins KE. Metabolism of arachidonic acid in rabbit ocular tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; 18: 172-178.
16. Kass MA, Holmberg NJ. Prostaglandin and thromboxane synthesis by microsomes of rabbit ocular tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; 18: 166-171.
17. Miyake K, Mibu H, Horiguchi M, et al. Inflammatory mediators in postoperative aphakic and pseudophakic baboon eyes. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1764-1767.
18. Nishi O, Nishi K, Imanishi M. Synthesis of interleukin-1 and prostaglandin E2 by lens epithelial cells of human cataracts. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 338-341.
19. Jampol LM, Sanders DR, Kraff MC. Prophylaxis and therapy of aphakic cystoid macular edema. *Suv Ophthalmol* 1984; 28: 535-539.
20. Miyake K, Sugiyama S, Norimatsu I et al. Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1978; 209: 83-88.
21. Solomon LD. Efficacy of topical flubriprofen and indomethacin in preventing pseudophakic cystoid macular edema. *Flubriprofen-CME Study Group I. J Cataract Refract Surg* 1995; 21: 73-81.
22. Flach AJ, Jampol LM, Weinberg D et al. Improvement in visual acuity in chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema after treatment with topical 0.5% ketorolac tromethamine. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 514-519.
23. Weisz JM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Ketorolac treatment of pseudophakic cystoid macular edema identified more than 24 months after cataract extraction. *Ophthalmology* 1999; 106: 1656-1659.
24. Hanna C, Sharp JD. Ocular absorption of indomethacin by the rabbit. *Arc Ophthalmol* 1972; 88: 196-198.
25. Mondino BJ, Nagata S, Glovsky MM. Activation of the alternative complement pathway by intraocular lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 905-908.
26. Malecaze F, Chollet P, Cavrois E et al. Role of interleukin 6 in the inflammatory response after cataract surgery. An experimental and clinical study. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1681-1683.
27. Ozaki H, Hayasi H, Viores SA et al. Intravitreal sustained release of VEGF causes retinal neovascularization in rabbits and breakdown of the blood-retinal barrier in rabbits and primates. *Exp Eye Res* 1997; 64: 505-517.
28. Viores SA, Sen H, Campochiaro PA. An adenosine agonist and prostaglandin E1 cause breakdown of the blood-retinal barrier by opening tight junctions between vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 1870-1878.
29. Rossetti L, Chaudhuri J, Diickersin K. Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. The results of a meta-analysis. *Ophthalmology* 1998; 105: 397-405.
30. Becker B. Topical epinephrine in the treatment of the glaucomas. In *New Orleans Glaucoma Symposium: 152-159*. The C. V. Mosby Company. St Louis 1967
31. Kolker AE, Becker B. Epinephrine maculopathy. *Ach Ophthalmol* 1968; 79: 552-562.
32. Michels RG, Maumenne AE. Cystoid macular edema associated with topically applied epinephrine in aphakic eyes. *Am J Ophthalmol* 1975; 80: 379-388.
33. Thomas JV, Gragoudas ES, Blair NP et al. Correlation of epinephrine use and macular edema in aphakic glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 625-628.
34. Miyake K, Shirasawa E, Hikita M, et al. Síntesis of prostaglandin E in rabbit eyes with topically applied epinephrine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 332-334.
35. Miyake K, Kayazawa F, Manabe R, et al. Indomethacin and the epinephrine-induced breakdown of the blood-ocular barrier in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 332-334.
36. Miyake K, Miyake Y, Kuratomi R. Long-term effects of topically applied epinephrine on the blood-ocular barrier in humans. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 1360-1363.
37. Mehelas TJ, Kollarits CR, Martin WG. Cystoid macular edema presumably induced by dipivefrin hydrochloride (Propine). *Am J Ophthalmol* 1982; 94: 682.
38. Miyake K, Ota I, Ibaraki N et al. Enhanced disruption of the blood-ocular barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 387-394.

39. Callanan D, Fellmann RL, Savage JA. Latanoprost associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 134-135.
40. Ayyala RS, Cruz DA, Margo CE, et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost in aphakic and pseudophakic eyes. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 602-604.
41. Heier JS, Steinert RF, Frederick AR. Cystoid macular edema associated with latanoprost use. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 680-682.
42. Schumer RA, Camras CB, Mandahl AK. Latanoprost and cystoid macular edema: is there a causal relation? *Current Opin Ophthalmol* 2000; 94-100.
43. Lima MC, Paranhos A, Salam S, et al. Visually significant cystoid macular edema in pseudophakic and aphakic patients with glaucoma receiving Latanoprost. *J of Glaucoma* 2000; 9: 317-324.
44. Wand M, Gaudio AR, Shields MB. Latanoprost and cystoid macular edema in high risk aphakic or pseudophakic eyes. *J Cat Refract Surgery* 2001; 27: 1397-1401.
45. Wand M, Gaudio AR. Cystoid macular edema associated with ocular hypotensive lipids. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 403-405.
46. Warwar RE, Bullock JD, Deepti B. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. *Ophthalmology* 1998; 105: 263-268.
47. Miyake K, Ota I, Maekubo K, Ichihashi S, Miyake S. Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 34-40.
48. Sjoquist B, Almegard B, Khalilef V, et al. The bioavailability of Xalatan in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: S248.
49. Yousufzai SYK, Abdel-Latif AA. Prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  and its analogs induce release of endogenous prostaglandins in iris and ciliary muscles isolated from cat and other mammalian species. *Ex Eye Res* 1999; 63: 305-310.
50. Schumer RA, Camras CB, Mandahl AG. Putative side effects of prostaglandin analogs. *Surv Ophthalmol* 2002; 47 (Suppl 1): S219-S230.
51. Miyake K, Ibaraki N, Goto Y, Oogiya S, Ishigaki J, Ota I, Miyake S. ESCRS Binkhorst lecture 2002: Pseudophakic preservative maculopathy. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29: 1800-1810.
52. Antcliff RJ, Standorf MR, Chauhan DS et al. Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology* 2000; 107: 593-599.
53. Furuichi M, Chiba T, Abe K, Kogure S, Iijima H, Tsukahara S, Kashiwagi K. Cystoid macular edema associated with topical Latanoprost in glaucomatous eyes with a normal functioning blood-ocular barrier. *J Glaucoma* 2001; 10: 233-236.