

# Uso de la triamcinolona intravítrea en el tratamiento del edema macular

## *Use of the intravitreal triamcinolone in the treatment of macular edema*

REYES RODRÍGUEZ M<sup>1</sup>, MARRERO SAAVEDRA D<sup>1</sup>, MESA LUGO F<sup>1</sup>,  
VALLS DE QUINTANA P<sup>1</sup>, ESTÉVEZ JORGE B<sup>1</sup>

### RESUMEN

Recientemente se ha demostrado que una simple inyección de triamcinolona intravítrea, un corticoide potente e insoluble de liberación retardada, consigue estabilizar la barrera hematorretiniana (BHR) e inhibir la angiogénesis por diferentes mecanismos. Esto ha supuesto una alternativa interesante en el tratamiento de numerosas enfermedades oculares que presentan edema macular resistente al tratamiento médico habitual, destacando por su frecuencia e importancia la retinopatía diabética. Por su efecto angioestático adicional también se puede emplear en la neovascularización coroidea.

A la espera de la realización de estudios prospectivos amplios y a largo plazo sobre la eficacia y seguridad de la triamcinolona intravítrea para el tratamiento del edema macular, decidimos revisar los trabajos publicados hasta la fecha, analizando de manera separada y dando nuestra opinión respecto de estas cuestiones: el mecanismo de acción y farmacocinética de la medicación, la preparación y dosis a usar, las principales indicaciones y las complicaciones más frecuentes.

**Palabras clave:** Edema macular, triamcinolona intravítrea.

### SUMMARY

It has been recently shown that a single intravitreal injection of triamcinolone acetonide, a potent insoluble sustained-release corticosteroid can stabilize blood-retinal barrier (BRB) and inhibit angiogenesis by different mechanisms. This is an interesting alternative for the treatment of several eye diseases which present macular edema resistant to the usual treat-

---

Servicio de Oftalmología. Hospital Materno Infantil H. Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. España.

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

Correspondencia:  
Miguel Reyes Rodríguez  
Hospital Materno Infantil  
Avda. Marítima, s/n  
35016 Las Palmas de Gran Canaria  
España

ment. The most important and frequent disease to be treated is diabetic retinopathy. This injection can also be used in cases of choroidal neovascularization because of its additional angioestatic effect.

Though we are still waiting for the realization of extense long term prospective studies about the efficacy and security of the intravitreal injection of triamcinolone acetonide for the treatment of the macular edema, we have decided to review those studies published so far. For this purpose we have analysed separately the following issues and have added our own way of treating these cases: mechanism of action and pharmacokinetics of the medication, preparation and dose, main indications and frequent complications.

**Key words:** Macular edema, intravitreal triamcinolone.

## MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS CORTICOIDES

Los corticoides incluyen en sus funciones un efecto estabilizador del endotelio vascular, disminuyendo la permeabilidad vascular. Estudios experimentales en el conejo han demostrado que los corticoides restauran la permeabilidad capilar patológicamente alterada pero no tienen efecto sobre la permeabilidad capilar normal (1). Stahl et al. en un estudio publicado en 1987 demuestran la utilidad de la dexametasona para atenuar los efectos de la ruptura de la BHR tras la criopexia retiniana.

Es conocida desde la década de los 50 la importancia de los corticoides en el tratamiento de la inflamación. La acción antiinflamatoria la ejercen fundamentalmente por inhibición de la fosfolipasa A2, enzima que juega un papel importante en la cadena inflamatoria, que metaboliza los fosfolípidos de membrana celulares en ácido araquidónico libre. Los corticoides actúan directamente sobre la célula endotelial inhibiendo la producción endotelial del ácido araquidónico, impidiendo así su metabolización y la creación de mediadores proinflamatorios como las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, que a nivel ocular pueden producir vasodilatación capilar, aumento de la permeabilidad vascular y edema retiniano (2,3). Este mecanismo explica su uso en el edema macular de tipo inflamatorio, como ocurre con el edema macular quístico (EMQ) asociado a uveítis y al síndrome de Irving-Gass.

Otra manera de estabilizar la BHR se logra gracias a la capacidad de los corticoides para inhibir el VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). El VEGF es una proteína que interviene de manera importante en la angiogénesis y en la permeabilidad vascular (50.000 veces más potente que la histamina).

Aiello et al. han demostrado que la inyección intravítrea de VEGF en ratas, activa la Protein Kinasa C (PKC), y que esta enzima puede actuar de mediadora en el incremento de permeabilidad y angiogénesis. Experimentalmente la administración intravítrea y oral de un inhibidor de la PKC beta suprimió notablemente la permeabilidad vascular inducida por la VEGF.

Antonetti et al. han demostrado que niveles altos de VEGF en el vítreo disminuyen los niveles de ocludina, proteína que interviene de manera fundamental en las uniones estrechas intercelulares, pudiendo contribuir al aumento de permeabilidad vascular. La histamina consigue un efecto similar inhibiendo la expresión de la ZO-1. Sin embargo, la hidrocortisona en células endoteliales cultivadas consigue el efecto contrario al inducir la formación de tales uniones intercelulares.

El mecanismo de actuación sobre el VEGF justifica el uso de los corticoides en el edema macular de tipo vasogénico, que ocurre fundamentalmente en la retinopatía diabética y en las oclusiones venosas.

También se ha descrito como los corticoides mejoran la función del epitelio pigmentario, aumentan la oxigenación de los territorios isquémicos retinianos y disminuyen la

proliferación intraocular.

## VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS CORTICOIDES

La vía de administración de un fármaco en oftalmología puede ser: sistémica, tópica, periorcular (subconjuntival, subtenoniana, parabulbar o retrobulbar) e intraocular (intracamerular o intravítrea). La administración de un corticoide por una u otra vía va a depender de los siguientes factores: de a qué nivel se encuentre la patología oftalmológica a tratar, de la dosis terapéutica que necesitemos emplear, de si la afectación es unilateral o bilateral y del riesgo individual a los efectos secundarios, sistémicos y oculares.

Por otro lado, la capacidad de penetración ocular del corticoide va a depender de estos otros factores: del fármaco, de la vía de administración y de la integridad de las barreras anatómicas.

La penetración ocular por vía sistémica es bastante efectiva y se va a ver afectada por la patología ocular de base y cirugías oculares previas, lo que va a determinar el grado de ruptura de las barreras hematoacuosa y hematorretiniana.

La penetración por vía tópica dependerá fundamentalmente de la integridad de la córnea y de la formulación comercial de los diferentes corticoides. El derivado en la forma acetato muestra la mayor penetración seguida de la forma alcohólica y de la forma fosfato. Con respecto al vehículo utilizado debe considerarse que la forma en suspensión es superior frente a la forma en solución, por persistencia de las partículas en el fondo de saco durante más tiempo. En cualquier caso, la vía tópica sólo es útil para la patología del segmento anterior, no alcanzando niveles terapéuticos en vítreo o retina.

La absorción del corticoide por vía periorcular es transescleral y coroidea, alcanzando mayor concentración en la zona adyacente a la inyección. La inyección subconjuntival además actúa regurgitando el corticoide a la lágrima a través del agujero de la inyección.

Por último, tenemos la vía intravítrea que coloca el fármaco in situ. De esta manera se consigue poner el principio activo lo más

cerca posible al tejido dañado, a fin de conseguir llegar la máxima dosis necesaria al ojo y la mínima al resto del organismo, y con ello reducir de forma significativa los efectos secundarios. Se impone su uso en determinadas patologías oculares que afectan sobre todo el segmento posterior, y más concretamente a la mácula, porque consigue niveles terapéuticos del principio activo que no consiguen otras vías de administración. Wilson et al. (4) concluyeron, en su estudio realizado en 1992 que la administración de triamcinolona intravítrea (TIV) reducía la permeabilidad vascular tras la ruptura de la BHR secundaria a la fotocoagulación retiniana en conejos, no alcanzando el mismo efecto con la triamcinolona subtenoniana.

## FARMACOCINÉTICA DE LOS CORTICOIDES INTRAVÍTREOS

Los corticoides inyectables pueden ser: de acción corta (duran horas), de acción intermedia (1 ó 2 semanas) y de acción prolongada o depot (hasta 1,5 meses). Pero la farmacocinética de estas sustancias es diferente cuando se administra intraocularmente, alcanzando mayor vida media (VM) y permanencia. Se ha demostrado en conejos que la dexametasona fosfato sódico intravítrea cuenta con una VM de 3 horas y una permanencia de 3 días, mientras que la dexametasona alcohol, que es menos soluble puede actuar de 7 a 14 días. La triamcinolona, en cambio, es hidrofóbica y puede mantener niveles terapéuticos superiores en vítreo.

El preparado corticoideo más utilizado por vía intravítrea es el de acetónido de triamcinolona. Se trata de un corticoesteroide de larga duración que debido a su presentación farmacológica en forma de suspensión y a su insolubilidad en agua se libera lentamente.

Según un trabajo de Scholes et al. (5), la permanencia clínicamente observable de la triamcinolona en el vítreo tras ser inyectada en animal de experimentación fue de 23,3 días y su VM de 1,6 días.

Beer et al. (6) presentan el único trabajo publicado sobre la farmacocinética de la TIV en humanos. Ellos observan como después

de una inyección de 4 mg en pacientes no vitrectomizados había concentraciones medibles durante aproximadamente 3 meses (93+28 días) y una VM de 18,6 días. En cambio, en pacientes que habían sufrido vitrectomía la VM era mucho más corta (3,2 días).

Estudios por Schindler et al. (7) demuestran en conejos que aquellos ojos vitrectomizados o afáquicos presentan una permanencia mucho menor de triamcinolona en humor vítreo, de 16,8 a 6,5 días respectivamente, en comparación con los casos control (41 días). Las razones que barajan como posibles causas son una mayor eliminación por vía anterior y posterior, al igual que una mayor disolución de la triamcinolona en una cavidad llena de humor acuoso en el caso de ojos vitrectomizados.

## PREPARACIÓN Y DOSIS DE LA TRIAMCINOLONA INTRAVÍTREA

La triamcinolona comercialmente disponible (Trigón depot) no es de uso específicamente ocular, de hecho en el prospecto sólo se hace referencia a su inyección por vía intramuscular o intraarticular. Cada ampolla presenta 40 mg de triamcinolona por mililitro, contando como excipientes con: alcohol benzílico, carmelosa sódica, polisorbato 80, cloruro de sodio y agua para inyección.

La dosis y volumen a inyectar puede variar según preferencia de los autores. En un estudio realizado por R. Antcliff et al. (8) para el tratamiento del EMQ secundario a uveítis observaron buenos resultados con una dosis de 2 mg de triamcinolona intravítrea. Igualmente estudios experimentales realizados en conejos con vitreoretinopatías proliferantes (PVR) demostraban no existir beneficio adicional con inyecciones de más de 2 mg de triamcinolona (9).

El procedimiento de preparación más habitual, y que nosotros realizamos, consiste en extraer directamente 0,1 ml de triamcinolona de la ampolla de Trigón, a fin de obtener una concentración de 4 mg/0,1 ml.

En los diferentes estudios realizados no se

ha detectado que exista una reacción tóxica de los corticoides sobre la retina. Sin embargo, se considera que ciertas complicaciones, como la endoftalmitis estéril, puedan ser debidas al disolvente, por lo que se han sugerido diferentes técnicas para minimizar este riesgo:

1. G.A. Salam et al. (10) demuestran como una simple modificación de la técnica estándar influye en la incidencia de reacción en cámara anterior. Esta consiste en purgar rápidamente la solución extraída del vial a 0,1 ml y no dejarla mucho tiempo antes de inyectar, a fin de evitar la separación del vehículo del principio activo e inyectar una mayor proporción del vehículo.

2. Otros métodos separan directamente el principio activo del disolvente, sustituyendo este por una solución estéril no tóxica como suero fisiológico o suero salina balanceado (BSS).

## EFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios generales y oculares de los corticoides van a depender de la vía de administración. Cuando son administrados fundamentalmente por vía tópica o periocular pueden producir:

— Alteraciones musculares: ptosis, midriasis moderada, alteraciones de la acomodación.

— A nivel corneal inhiben la cicatrización por afectar la acción fibroblástica, retrasan la regeneración del epitelio y endotelio corneal, favorecen la acción de las colagenasas y aceleran los procesos de ulceración corneal.

— Disminución de la resistencia a la infección.

— Hipertensión ocular. La instilación prolongada de corticoides tópicos provoca HTO en un 6% de la población aleatoria, y en el 92% de los pacientes con GPAA y en el 69% de los hijos de glaucomatosos (11). Se cree que esto se debe a un efecto sobre la malla trabecular que dificulta la facilidad de salida del humor acuoso. Se ha observado en cultivos de células trabeculares tratadas con corticoides disminución de las proteasas,

aumento de fibronectina y alteración del citoesqueleto fibrilar con disminución de la movilidad celular.

— Catarata subcapsular posterior. El desarrollo de la catarata no guarda relación con la edad del paciente y sí con la dosis y duración del tratamiento.

En cuanto a la TIV, las complicaciones encontradas pueden ser atribuibles al procedimiento de la inyección o al material inyectado.

Las complicaciones directamente relacionadas con la inyección incluyen: hemorragia conjuntival, hemorragia vítrea, hemorragia coroidea y desprendimiento de retina. Las complicaciones asociadas al uso del corticoide pueden ser similares a las descritas anteriormente con la vía tópica, destacando por su frecuencia la hipertensión ocular y en segundo lugar la catarata. Por último, y como complicación más temible tenemos la endoftalmitis, que podemos considerarla secundaria a la propia inyección y a la medicación.

La hipertensión ocular en estos casos suele ser bien controlada con medicación antiglaucomatosa tópica, restableciéndose habitualmente los valores normales a medida que va desapareciendo el efecto del corticoide. Puede existir riesgo de hipertensión no controlable precisando la realización de un procedimiento quirúrgico filtrante. Debe considerarse por tanto relativamente contraindicado en pacientes con historia conocida de hipertensión ocular secundaria a corticoides o glaucoma.

Jonás et al. (12) observan después de la inyección de 25 mg de TIV una elevación de la presión intraocular (PIO) en un 50% de los casos, iniciándose uno o dos meses después. En casi todos los casos la PIO se normalizó con medicación antiglaucomatosa tópica y a partir de los 6 meses el paciente dejaba de precisarla. Fue la edad joven el factor predictivo más importante, no encontrándose relación con el error refractivo, la indicación de la inyección o la presencia de diabetes mellitas.

Liu et al. observaron de 387 ojos tratados con 4 mg de TIV una necesidad de cirugía filtrante en 3 ojos (0,8%). Durante el seguimiento un 16,3% presentaron cifras > 21 mm Hg y un 5,2% > 30 mm Hg

La endoftalmitis es un efecto adverso

importante y relativamente frecuente (aproximadamente un 0,5%), y por tanto deben tomarse las medidas de asepsia oportunas, motivo por el cual consideramos que esta práctica debe realizarse en el quirófano y no en el área de consultas externas.

Roth et al. (13) presentaron una serie de 104 inyecciones de TIV y observan 7 casos que desarrollaban una extensa respuesta inflamatoria, de 1 a 2 días después de la inyección, y que simulaban una endoftalmitis. Consideraron que realmente se trataba de una reacción tóxica, bien al corticoide, al vehículo en que estaba suspendido o a alguna toxina bacteriana persistente en el vial, debido a varios motivos:

1. La negatividad de los cultivos vítreos.
2. La pérdida aguda e indolora de visión.
3. La rápida recuperación de AV.

Además, todos los ojos eran vitrectomizados o pseudofacos, existiendo por tanto mayor dispersión del medicamento y mayor posibilidad de reacción tóxica o inmune.

Nelson et al. (14), entre 440 inyecciones realizadas en 416 pacientes obtuvieron una incidencia de 2 pacientes con endoftalmitis, constatadas por cultivo positivo a *Stafilococo epidermidis*, y 6 pacientes con endoftalmitis presuntamente no infecciosa o pseudoendofalmitis (consideran la endoftalmitis no infecciosa como una respuesta inflamatoria al producto inyectado y la pseudoendofalmitis como una dispersión y migración de la triamcinolona a la cámara anterior por existir solución de continuidad entre segmento anterior y posterior). Uno de estos 6 pacientes desarrolló un hipopión en cada ojo después de inyecciones separadas y todos tuvieron buena evolución después de una semana sin tratamiento.

Basándonos en esta última experiencia podemos decir que la incidencia de endoftalmitis infecciosa es de un 0,45% y de endoftalmitis no infecciosa de un 1,6%. La endoftalmitis infecciosa se presenta de una manera atípica, con pérdida indolora de visión después de 2 semanas de la inyección, y se recupera lentamente después de la medicación antibiótica intravítrea. La endoftalmitis no infecciosa habitualmente se presenta dentro de los 2 días posteriores a la inyección y

se resuelve de forma espontánea y rápida.

Otras complicaciones muy poco frecuentes descritas por Liu son el desarrollo de un caso queratitis herpética a los dos meses y de un glaucoma de ángulo cerrado que precisó una iridotomía con láser yag.

## PRINCIPALES INDICACIONES DE LA TRIAMCINOLONA INTRAVÍTREA

### Edema macular difuso asociado a retinopatía diabética

El edema macular diabético constituye la principal causa de disminución de agudeza visual en diabéticos, afectando a un 29% de los pacientes con más de 20 años de diabetes. La frecuencia de aparición está relacionada con el grado de severidad de la retinopatía diabética (RD), encontrándose en el 75% de los pacientes con RD proliferante.

En su patogenia interviene claramente una alteración de la BHR, tanto interna como externa. Los lugares de escape, a nivel de la BHR, son los microaneurismas con permeabilidad anormal, anomalías microvasculares intrarretinianas y capilares retinianos dilatados. El papel del VEGF en la retinopatía diabética ha sido claramente demostrado en los últimos años. Sabemos que la hiperglucemia origina una disfunción vascular que ocasiona hipoxia tisular, induciendo un incremento de la expresión del VEGF gracias a la activación de la PKC.

Según su origen y distribución se describen 2 tipos de edema macular: focal y difuso, pudiendo coexistir ambos.

El edema macular difuso (EMD) se define como un engrosamiento retiniano de más de 2 diámetros de papila con afectación de alguna porción de la zona avascular foveal, con o sin edema macular cistoideo y con una escasa o nula presencia de exudados duros.

El Estudio del Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética (ETDRS) demostró el beneficio de la fotocoagulación con láser para el tratamiento del edema macular clínicamente significativo (EMCS). Pero aunque

el láser reduce en un 50% el riesgo de pérdida visual moderada ( $AV < 0,05$ ), un 12% de los ojos tratados pierden 3 líneas (15 letras) en un intervalo de 3 años, y sólo un 3% muestran un aumento de la AV de la misma magnitud. Además un 24% siguen demostrando un engrosamiento que afecta a la mácula a los 3 años. Esto sugiere que existe un subgrupo de pacientes diabéticos con edema macular que son resistentes al tratamiento con láser convencional.

En el EMD existe una extensa ruptura de la BHR, y se ha recomendado hasta ahora la fotocoagulación láser en forma de rejilla. El mecanismo de acción de la fotocoagulación en rejilla no es bien conocido. Se cree que a nivel de la BHRI se consigue un efecto reparador de los microaneurismas mediante un factor liberado por las células del EPR. Por otra parte, el efecto térmico en el EPR y capas más externas consigue una disminución de la demanda de oxígeno a ese nivel con la consiguiente disminución del flujo y escape capilar, y además favorece la salida del fluido retiniano hacia la coriocapilar. Se cree también que existe un efecto reparador de células del EPR después de la fotocoagulación que mejora la capacidad de bombeo del líquido extravasado.

Sin embargo, los malos resultados obtenidos generalmente tras la rejilla macular, unidos a los posibles efectos secundarios propios del láser térmico sobre la mácula, han llevado a ensayar otros tratamientos. El tratamiento quirúrgico mediante la vitrectomía y la terapia farmacológica mediante la inyección intravítrea de corticoides se definen como las alternativas más recurridas en los últimos años.

Jonas et al. (15) evaluaron la efectividad de la TIV (25 mg en 0,2 ml) para el tratamiento del EMD en 20 pacientes, comparándolo con un grupo control de 16 pacientes que ya habían sido tratados con rejilla macular en un intervalo previo de 6 meses. En sus resultados destaca una mejoría de AV en el 81% de los casos tratados con la inyección, siendo estadísticamente significativo con respecto a la agudeza previa en las revisiones de las 6 y 10 semanas, 5 y 6 meses. En el grupo de control la AV no cambió durante el mismo

seguimiento. También se observó una disminución evidente de la exudación angiográfica en todos los casos.

En el grupo tratado la PIO incrementó significativamente ( $p < ,001$ ) de una presión basal de  $16,9 \pm 2,5$  mm a una de  $21,3 \pm 4,7$  mm (media 19 mm, rango, 16-35 mm) durante el seguimiento, alcanzándose nuevamente valores normales al final del estudio, sin observarse ningún daño glaucomatoso en el nervio óptico.

Martidis et al. (16) valoraron la eficacia de la TIV en 16 pacientes con EMCS que no respondieron como mínimo a 2 sesiones de fotocoagulación. El engrosamiento macular fue medido mediante TCO, observándose una disminución del 55%, 57,5% y 38% en el mes, 3 meses y 6 meses de seguimiento, respectivamente. La mejoría visual fue de 2,4, 2,4 y 1,3 líneas de Snellen, y la PIO excedió de 21 mm Hg en 5, 3 y 1 ojos en el mismo intervalo de tiempo. Después de 6 meses precisaron reinyección 3 de los 8 ojos que pudieron seguirse por edema macular recurrente.

Chieh et al. (17) presentaron en ARVO 2003 un estudio de la TIV en el edema macular diabético de 218 pacientes y una media de seguimiento de 6 meses. Describen una resolución clínica del edema macular en un 61% y un 17,3% de retratamientos.

Hemos de tener en cuenta que tanto en el trabajo de Jonas como en el de Martidis se incluyen pacientes con edema macular de largo tiempo de evolución (más de 1 año), que habían respondido mal a la fotocoagulación con láser (focal o rejilla), y sin embargo, se obtuvo buena respuesta al tratamiento intravítreo.

Es posible que los resultados conseguidos fueran todavía mejores si el tratamiento se iniciara antes y los pacientes no recibieran rejilla macular previamente. Ya el Dr. Corcóstegui, en comunicación presentada en el Congreso de la Sociedad Española de Retina y Vítreo del año 2003, propuso la TIV en el EMD y/o EMQ del diabético evitando la rejilla macular y/o vitrectomía con pelado de la MLI por obtener peores resultados.

Otra alternativa interesante que ha demostrado buenos resultados en algunos casos es la combinación de vitrectomía más inyección

de trigón intravítreo al final de la intervención. Es posible que esta modalidad sea más definitiva que la inyección simple, pero se necesitan estudios amplios y comparativos para poder llegar a una conclusión. En nuestra opinión aquellos casos que responden bien a la inyección intravítrea y posteriormente recurren podrían ser candidatos a terapia combinada.

Recientemente, Mason et al. (18) también han demostrado la eficacia de la inyección subtenoniana de trigón (40 mg) para el edema macular diabético refractario. En un estudio de 108 ojos (81 pacientes), el 43% mejoraron 2 o más líneas de Snellen y el 42% mantuvieron una estabilidad visual. Un total de 39 ojos precisaron una única inyección, 2 inyecciones en 22 ojos y 3 o más en 47 ojos. El efecto secundario más común fue la hipertensión ocular, controlada en todos los casos con medicación tópica.

#### **Edema macular cistoide asociado a oclusión de vena central de la retina y de rama**

El estudio de la Oclusión de Vena Central de la Retina (CVOS) demuestra que en aquellos ojos con  $AV \leq 0,4$  y EMQ asociado no se encuentra diferencia en el resultado visual tras realizar observación versus rejilla macular. Además demuestra que el 47% de estos ojos al cabo de 3 años terminaron con  $AV \leq 0,1$ . Por este motivo es necesario buscar otras alternativas terapéuticas, como puede ser la TIV.

Carl et al. (19) realizaron un estudio retrospectivo de 10 ojos de 9 pacientes con OVCR no isquémico y EMQ a los que inyectaron 4 mg de TIV. Encontraron una mejoría visual estadísticamente significativa al mes y al final del seguimiento ( $4,8 \pm 1$  mes), una desaparición del EMQ en el 100% de los casos al mes y en un 90% al final (un caso requirió reinyección). Un 30% requirieron tratamiento tópico antiglaucomatoso y un caso precisó trabeculectomía. Hay que tener en cuenta que estos pacientes presentan cierta predisposición a padecer glaucoma cortisónico, pues de por sí la prevalencia de glaucoma es mayor en la OVCR. Por lo demás

sólo hubo un caso de opacidad capsular posterior.

Ip et al. (20) realizaron un estudio de 13 ojos, también con 4 mg de TIV. El engrosamiento foveal, medido con tomografía de coherencia óptica (TCO), pasó de una media de 590 micras a 292 micras. Sin embargo, sólo los 5 pacientes que presentaban una OVCR no isquémica mostraron mejoría de la AV, no habiendo cambios en los 8 pacientes que tenían OVCR isquémica.

Pérez-Reguera et al. (21) presentaron en ARVO 2003 un estudio prospectivo de 10 casos de OVCR tratados con 4 mg de TIV, y a pesar de existir cierta disminución del engrosamiento foveal, registrado con TCO, no se evidenció ninguna mejoría en AV ni en función macular, constatado mediante el electrorretinograma multifocal.

En cuanto al estudio de la Oclusión de Rama Venosa (BVSO) se determinó que aquellos pacientes con edema macular no isquémico y  $AV < 0,5$ , tras una evolución mínima de tres meses, deberían recibir rejilla macular con láser en la zona afecta, pues el grupo tratado presentó una mejoría de 2 líneas o más en un 65%, frente a un 37% en el grupo control. El grupo de pacientes con edema macular isquémico no precisó tratamiento pues se demostró una mejoría espontánea en estos casos al tratarse de un edema no vasogénico.

Aunque no hay estudios de TIV en estos casos, nuestra experiencia indica que también puede ser candidata a este tratamiento, en lugar de realizarse rejilla macular. En cualquier caso seguimos la recomendación de la BVSO de esperar un mínimo de tres meses.

Terauchi et al. presentaron en ARVO 2003 5 casos de EMQ asociado a OVR a los que inyectó 10 mg de triamcinolona subtenoniana. Aunque el engrosamiento foveal disminuyó en todos los casos, volvió a incrementarse a partir de los 3 meses, y sólo mejoraron visualmente aquellos que además presentaron desprendimiento posterior del vítreo (2 casos).

Asumí et al. presentaron en el 79 congreso de la SEO un estudio sobre el tratamiento del edema macular de la OVR y observaron mejor resultado visual cuando realizaron disección

de la adventicia común unida a la inyección intravítrea de 8 mg de triamcinolona.

### **Edema macular quístico asociado a uveítis**

Estudios en animales han demostrado la utilidad de los esteroides intravítreos en el tratamiento de la inflamación asociada a la uveítis, endoftalmitis y PVR.

En pacientes con uveítis actualmente sólo se ha realizado la inyección de TIV en aquellos casos de EMQ refractarios al tratamiento habitual. Éste suele consistir en la administración por vía sistémica y/o periocular de corticoides, inmunosupresores sistémicos para controlar la patología de base, o recurrir a la vitrectomía en algunos casos.

R. Antcliff et al. (8) presentaron su experiencia en 6 casos de uveítis con EMQ refractarios (ninguno de los pacientes había mostrado respuesta tras triamcinolona periocular), con una duración media de 4 años (desde 1-11 años), que respondieron favorablemente tras la inyección de 2 mg de triamcinolona, con resolución completa del EMQ a la semana postinyección en 5 casos, confirmado por TCO. Sin embargo, todos los casos presentaron recidiva del EMQ entre 6 semanas y 3 meses postinyección, beneficiándose algunos de una posterior inyección periocular de 40 mg de triamcinolona. La AV en general se mantuvo estable o mejoró poco, aunque un paciente pasó de contar dedos a 0,6 a los 3 meses de seguimiento. Todos los pacientes habían tenido efectos secundarios serios debido a la medicación sistémica y posterior a la TIV pudo disminuirse la dosis sistémica del esteroide y en algún caso suspender la ciclosporina.

Letko et al. estudiaron la seguridad y eficacia de la TIV en 24 pacientes con uveítis no infecciosa. La presencia de EMQ fue documentada en el 86% de los pacientes con una uveítis activa en el 39% antes del tratamiento. Tras la inyección de 4 mg en 0,1 ml, al final del seguimiento (de 2 a 44 semanas) sólo permaneció EMQ en el 29% y uveítis activa en un 7%. La elevación de la PIO fue el efecto secundario más frecuente (50%) y



solo requirió tratamiento conservador.

Debe, por tanto, considerarse que aquellos casos de EMQ aparentemente intratables por la cronicidad y daño anatómico consecuente pueden beneficiarse de este tratamiento con posibilidad de mejoría visual. Además, es posible que estos pacientes se beneficien de un abordaje más precoz.

### **Edema macular cistoide inducido quirúrgicamente**

En los casos de Síndrome de Irving-Gass tras facoemulsificación no complicada habitualmente se inicia tratamiento médico con antiinflamatorios no esteroideos y/o corticoides tópicos y el uso de acetazolamida oral a dosis mínima de 125 mg cada 12 horas. Si no existe respuesta, entonces se puede plantear la inyección subtenoniana o directamente la inyección intravítrea de triamcinolona .

Boscia et al. (22) trataron 6 ojos con EMQ crónico (> 6 meses) resistentes al tratamiento médico convencional y observaron después de 6 meses de la inyección una mejoría de AV en 5 ojos y estabilización en el otro. Se precisó reinyección en 2 ojos por EMQ recurrente a los 3 meses.

### **Otras causas de edema macular**

También ha sido demostrada la utilidad de la TIV en otras enfermedades que se asocian a edema macular. Tanto Alldredge como Martínez presentaron 1 caso clínico de telangiectasias retinianas yuxtafoveales con EMQ asociado que mejoraron espectacularmente tras la inyección de 4 mg de TIV. Por otro lado, Sutter presenta también una buena respuesta a la TIV con la misma dosis en un paciente con edema macular inducido por radiación.

## **TÉCNICA DE LA INYECCIÓN INTRAVÍTREA**

Tras la obtención del consentimiento informado donde se explica claramente el fundamento del tratamiento con los riesgos

inherentes a la técnica y a la administración del fármaco, se procede a citar al paciente de forma programada en el área quirúrgica.

Aproximadamente diez minutos antes de entrar en quirófano se instila colirio anestésico (tetracaína tópica) y antibiótico (ciprofloxacino) 2 veces. Tras la colocación del paciente en la camilla quirúrgica, preferiblemente reclinable, se colocan los paños quirúrgicos, se coloca un blefaroestato y se pone nuevamente colirio anestésico y povidona yodada al 5%. Tras el lavado de la superficie ocular con suero fisiológico, se procede a marcar con un compás, con cierta presión escleral para dejar el punto de inyección marcado, en cuadrante temporal inferior a 3 mm de limbo en ojos afáquicos o pseudofáquicos, y a 4 mm en ojos fáquicos. Se procede entonces a la inyección transconjuntival lenta de 4 mg (0,1 ml) de triamcinolona acetónico (puede usarse una aguja de 30 G comprobando previamente que no esté obstruida por la medicación). Posteriormente se usa el oftalmoscopio indirecto para confirmar la localización intravítrea del corticoide y comprobar el estado de la arteria central de la retina. Es poco probable que sea necesario realizar una paracentesis del humor acuoso, pues con un simple masaje digital se hipotoniza el ojo y se restablece perfectamente la circulación retiniana. Es aconsejable realizar la técnica con el paciente reclinado aproximadamente 45°, a fin de que la suspensión quede localizada en la zona inferior y no nos interfiera en la visualización del fondo de ojo. Igualmente el paciente notará menos la opacidad vítrea que cuando se realiza en decúbito supino.

Una vez finalizada la técnica se revisa al paciente a la hora de la inyección para comprobar la normalización de la presión ocular y descartar complicaciones inmediatas en el fondo del ojo.

El paciente se cita rutinariamente a la semana, con ciprofloxacino colirio 4 veces al día como único tratamiento tópico. Se le explica que debe acudir con carácter urgente si nota disminución de AV y/o dolor a fin de descartar la endoftalmitis.

## CONCLUSIONES

Son muchas las indicaciones actuales de la TIV dado el mecanismo amplio de acción de los corticoides, tal como ya hemos comentado. En esta revisión nos hemos centrado en su efecto sobre el edema macular, pero no hay que olvidar su capacidad de inhibir la angiogénesis y por tanto su utilidad en patologías neovasculares retinianas o subretinianas.

Hay que considerar que la manera de actuación de la TIV sobre el edema macular de tipo vasogénico o inflamatorio, es independiente de cual sea la causa que la origine. Por este motivo, creemos que todas aquellas enfermedades que asocien edema macular de este tipo podrían beneficiarse de este tratamiento en mayor o menor medida.

Observamos que muchos de los casos tratados por edema macular de larga evolución, fundamentalmente edemas maculares del diabético refractarios a la terapia con láser, tienen mala respuesta funcional a pesar de la desaparición del edema macular. Asimismo creemos que hay que anticiparse en el tiempo y no realizar rejilla macular a fin de evitar el daño celular irreversible.

Gracias al TCO, que nos permite cuantificar de forma precisa el grado de espesor retiniano, podemos analizar detalladamente el resultado obtenido tras la TIV, pudiendo incluso hacer estimaciones del volumen. Sin embargo, dado que no se cuenta con dicho método sofisticado en todos los centros, la imagen biomicroscópica de la mácula y el estudio angiofluoresceingráfico pueden ser igualmente válidos.

En cuanto a la concentración de triamcinolona de 4 mg/0,1 ml, utilizada en la mayoría de los estudios, pensamos que está basada en la facilidad de la preparación. Otros autores han utilizado dosis muy superiores (25 mg) y otros dosis más bajas (1 mg), sin tener una base científica. Creemos que deben hacerse estudios prospectivos con diferentes tipos de dosis para determinadas patologías, a fin de conseguir el mejor resultado con la menor dosis posible. En aquellos pacientes que no existe una buena respuesta al tratamiento puede ocurrir que sea debido a una dosis insuficiente o bien que sean corticorresistentes.

La realización de vitrectomía en el edema macular no traccional ha sido generalmente poco eficaz, aunque últimamente su combinación con la inyección de TIV al final de la intervención está dando mejores resultados. Nosotros indicamos la vitrectomía cuando existe algún grado de tracción vitreomacular causante del edema macular, siendo posible el pelado de la MLI.

Uno de los principales problemas al que nos afrontamos con este tratamiento es el efecto transitorio de la medicación, ya que se observa frecuentemente recidiva del edema macular. Creemos necesario la introducción de nuevos dispositivos de liberación lenta de esteroides intravítreos. En los casos recurrentes en los que la respuesta visual haya sido satisfactoria tras la TIV nos planteamos una nueva reinyección si no ha aparecido complicaciones serias previas, en caso contrario indicamos la vitrectomía. Si sólo se observa buena respuesta anatómica sin ningún resultado funcional descartamos la reinyección o la vitrectomía. Pensamos por tanto, que la TIV también puede ser considerada como una prueba diagnóstica para saber que pacientes con edema macular no traccional se pueden beneficiar de la vitrectomía.

Por otra parte, consideramos que es una técnica económica y fácilmente accesible a todos los pacientes, que es de fácil realización y manejo y que debe ser realizada en el área quirúrgica a fin de disminuir el riesgo de endoftalmítis.

En cualquier caso, aunque las complicaciones no parecen ser prohibitivas todavía no existen estudios amplios que avalen la seguridad y eficacia a largo plazo de esta técnica. Debemos valorar la relación riesgo-beneficio en cada caso y por supuesto tener en cuenta la decisión tomada por el paciente. No olvidemos que la alternativa, en muchos de estos casos, es la de una pérdida severa de agudeza visual, con frecuencia bilateral, por edema macular quístico crónico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Funder JW. Mineralocorticoids, Receptors and Response Elements. *Science* 1993; 259: 1132-1133.

2. Doukas J, Hechtinan HB, Shepro D. Endothelial-secret arachidonic acid metabolites modulate polymorphonuclear leukocyte chemotaxis and diapedesis in vitro. *Blood* 1988; 71: 771-779.
3. Lewis GD, Campbell WB, Johnson AR. Inhibition of prostaglandin syntheses by glucocorticoids in human endothelial cells. *Endocrinology* 1986; 119: 62-69.
4. Wilson Ch, Berkowitz B, Sato Y. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch ophthalmol* 1992; 110: 1155-1159.
5. Scholes GN, O'Brien WJ, Abrams GW, Kubicek MF. Clearance of triamcinolone from vitreous. *Arch Ophthalmology* 1985; 103: 1567-1569.
6. Beer P, Bakri S, Singh R, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003; 110: 681-686.
7. Schindler RH, Chandler D, Thresher R, Machermer R. The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1982; 93: 415-417.
8. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optic coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001; 108: 765-772.
9. Chandler DB, Rozakis G, DeJuan E, Machermer R. The effect of triamcinolone acetonide on a refined experimental model of proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 686-90.
10. Salam GA, Moshfeghi AA, Fastenberg DM et al. Intravitreal triamcinolone Acetonide injection for diabetic macular edema: effect of preparation technique on incidence of anterior chamber reaction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, May 2003; 44: 4013.
11. Bartlett JD, Wolley TW, Adams CM. Identification of high intraocular pressure responders to topical ophthalmic corticosteroids. *J Ocul Pharmacol* 1993; 9: 35-45.
12. Jonas J B, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetónido. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, May 2003; 44: 3223.
13. Roth D, Chieh J, Spirn M et al. Noninfectious Endophthalmitis Associated with Intravitreal Triamcinolone Injection. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1279-1282.
14. Nelson M, Tennant M, Sivalingam A et al. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetone injection. *Retina* 2003; 23: 686-691.
15. Jost B, Jonas, Ingrid Kreissig. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 57-61.
16. Martidis A., Duker J., Greenberg P. Intravitreal Triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109: 920-927.
17. Chieh J, Liu M, Martidis A. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: E-Abstract 4285 2003 ARVO.
18. Mason J, Feist R, Roberetes B. Sub-tenon's triamcinolone acetonide for chronic diabetic macular edema. *ARVO* 2003.
19. Carl P., Glenn J., Sharon F..Intravitreal triamcinolone in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 419-425.
20. Ip M, Scott I, Altawell M. Treatment of Central Retinal Vein Occlusion with Intravitreal Triamcinolone Acetonide. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, May 2003; 44: 3217.
21. Perez A, Martinez S, Meza A. A Prospective Evaluation of Intravitreal of Injection of Triamcinolone Acetonide for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: E-Abstract 5005.
22. Boscia F, Dammacco R, Quaranta G et al. Intravitreal Triamcinolone for Treatment of Patients with Irving-Gass Síndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 203; 44: E-Abstract 4961.