

Triamcinolona intravítrea como coadyuvante en el tratamiento del edema macular diabético difuso

Iván Velasco-Fuentes, Marco De la Fuente-Torres

RESUMEN

El edema macular diabético es causa importante de pérdida de agudeza visual. La fotocoagulación en edema macular diabético difuso mejora la agudeza visual en un porcentaje reducido de pacientes. La triamcinolona intravítrea ha sido reportada útil en pacientes refractarios al tratamiento.

Objetivo: Evaluar la evolución de ojos con edema macular diabético difuso sin tratamiento previo al inyectar triamcinolona intravítrea y aplicación de fotocoagulación macular.

Métodos: Se estudiaron 20 ojos de 10 pacientes con edema macular diabético difuso, ojos derechos asignados al grupo de estudio y ojos izquierdos como control. Se aplicó fotocoagulación macular en ambos ojos. El grupo de estudio recibió 4 mg de triamcinolona intravítrea. Se registraron cambios en agudeza visual y presión intraocular a los 30, 90, y 120 días.

Resultados: La agudeza visual promedio fue 20/50 en ambos grupos. A los 6 meses en el grupo de estudio 40% presentó mejoría de la agudeza visual, 70% del grupo control empeoró. No hubo diferencia significativa entre grupos estudio y control. La presión intraocular se elevó en 20% del grupo de estudio.

Conclusiones: No existió diferencia estadística en la agudeza visual entre los grupos estudiados, sugerimos aumentar tamaño de muestra, y la posibilidad de reinyección.

Palabras clave: Triamcinolona, edema macular diabético difuso.

SUMMARY

Diabetic macular edema is an important cause of visual loss. Photocoagulation in diffuse macular edema improves visual acuity in a reduced percentage of patients. Intravitreal triamcinolone has been reported useful in patients refractive to treatment.

Purpose: Evaluate evolution of eyes with diffuse diabetic macular edema without previous treatment after injection of intravitreal triamcinolone and photocoagulation

Methods: 20 eyes of 10 patients with diabetic macular edema were enrolled in the study. Right eyes were assigned to the study group; left eyes were used as control. Macular photocoagulation was applied in both eyes; study group eyes received 4 mg intravitreal triamcinolone. Changes in visual acuity and intraocular pressure were registered at 30, 90, and 120 days.

Results: Mean visual acuity was 20/50 in both groups. At 6 months 40% in the study group improved visual acuity, 70% in the control group worsened. Intraocular pressure elevated in 20% of the study group.

Conclusion: There was no statistical difference in visual acuity between both groups; we suggest increasing sample size, and the need for reinjection.

Keywords: Triamcinolone, diffuse diabetic macular edema.

INTRODUCCIÓN

El edema macular diabético es una de las principales causas de pérdida visual severa en pacientes diabéticos, presentándose con una incidencia de 25.4% en pacientes que usan

insulina y de 13.9% en pacientes no insulino dependientes (1). Existen varias hipótesis sobre la fisiopatología del edema macular diabético.

Se sabe que resulta como consecuencia de un incremento en la permeabilidad por alteración en la barrera hemato-

Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D.F.

Correspondencia: Dr. Iván Velasco-Fuentes, Calle Séptima 313, 1er Piso, Zona Centro, 22800 Ensenada, B.C. México. Tels. (646) 178-1216 y (55) 1651-3905, Fax. (646) 174-0366, Correo electrónico: ivanvelasco@mexico.com ivanvelasco@yahoo.com.mx

retiniana en donde existe pérdida de pericitos, o por factores de permeabilidad vascular como el factor de crecimiento endotelial vascular y la interleucina-6 (2). Se ha propuesto que es resultado de una alteración entre el equilibrio que existe entre la filtración de fluidos de las arteriolas y capilares y la absorción de fluido intersticial del sistema venoso (2). Otros estudios sugieren que el edema resulta de la tracción del vítreo posterior sobre la mácula (3, 4). El ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) definió al EMCS (edema macular clínicamente significativo) como el engrosamiento retiniano dentro de las 500 μ alrededor del centro de la mácula con o sin la presencia de exudados duros en esta región, o una zona de engrosamiento retiniano de un diámetro de disco y que parte de éste se encuentre dentro de las 500 μ centrales. El edema macular diabético difuso incluye los criterios del ETDRS de EMCS y la presencia de más de 15 áreas de fuga demostrada fluorangiográficamente, o donde no es posible determinar los puntos de fuga (5).

Existen varias técnicas para el tratamiento del edema macular. El ETDRS estableció que la fotocoagulación focal redujo hasta en 50% el riesgo de pérdida visual severa (5, 6), sin embargo, este resultado no es tan favorable en el edema macular difuso. Otros de los tratamientos utilizados incluyen la vitrectomía con remoción de la hialoides posterior como método efectivo para reducir el edema macular y mejorar la visión (2), la vitrectomía combinada con la aplicación de esteroides intravítreos (7) y la inyección simple intravítrea de triamcinolona (esteroide de liberación prolongada) para los pacientes con resistencia al tratamiento convencional, técnica que no se realiza de rutina ya que pueden presentarse complicaciones (8).

Los esteroides son medicamentos que se han usado para la inflamación intraocular, administrados por vía local, peribulbar o inyección subtenoniana; de la misma manera sabemos que los corticoides estabilizan la membrana celular. De manera experimental en animales, se ha demostrado que la triamcinolona disminuye la filtración de líquidos estabilizando la barrera hematorretiniana, el riesgo de desprendimiento traccional y la neovascularización de la retina, mediante la inhibición de la proliferación de los fibroblastos (9).

En un estudio previo Jonas evaluó el éxito clínico de una inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona como tratamiento del edema macular diabético difuso clínicamente significativo refractario a tratamiento. Él revisó 10 ojos de 8 pacientes a quienes inyectó 20-25 mg de acetónido de triamcinolona intravítrea como tratamiento del edema macular diabético difuso clínicamente significativo, con un seguimiento de 3.48 meses en promedio. Este estudio se comparó con un grupo control en el que se aplicó fotocoagulación en rejilla de la región macular. Los pacientes en estudio mejoraron su agudeza visual ($p=0.03$) de 0.11 ± 0.09 de su AV base a 0.19 ± 0.13 durante el seguimiento. Sin embargo, hacia el final del periodo de seguimiento la triamcinolona se eliminó y la AV disminuyó a 0.15 ± 0.11 que, aunque fue más alta que la AV base, no tuvo valor estadísticamente significativo pero, comparando con el grupo control, sí se presentó mejoría sig-

nificativa ($p<0.05$) al final del seguimiento. La conclusión es que la inyección de 20-25 mg de acetónido de triamcinolona puede ser benéfica para mejorar la AV de manera temporal en pacientes con EMCS difuso refractario a tratamiento (10).

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivo del estudio

Evaluar la evolución del edema macular difuso diabético sin tratamiento previo, con una inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona más fotocoagulación macular, en un periodo de 6 meses.

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio abierto, experimental, comparativo, prospectivo, longitudinal.

Se incluyeron pacientes con edema macular difuso diabético bilateral que acudieron a la División Oftalmología del Hospital General Dr. Manuel Gea González de marzo a diciembre de 2003.

El tamaño de la muestra fue de 20 ojos de 10 pacientes.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años, que aceptaron participar en el estudio, cumplir con sus visitas de control, y con consentimiento informado firmado.
- Pacientes con retinopatía diabética no proliferativa y EMCS difuso bilateral simétrico.
- Pacientes sin enfermedad sistémica u ocular que contraindicara la aplicación del medicamento.
- Pacientes sin fotocoagulación o cirugía oftalmológica previas.

Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedente de alergia al medicamento.
- Pacientes con alteraciones en el segmento anterior que no permitan valorar el polo posterior adecuadamente.
- Glaucoma avanzado y descontrolado.
- Retinopatía diabética proliferativa.
- Pacientes que no desearon participar en el estudio.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no acudieron a su revisión periódica previamente establecida.

Definición de variables

Variables independientes: Edad, sexo, agudeza visual, tensión intraocular.

Variables dependientes: Edema macular diabético difuso simétrico sin tratamiento.

Se incluyeron 10 pacientes que se dividieron en dos grupos de 10 ojos cada uno. Los ojos derechos constituyeron el grupo de estudio y los ojos izquierdos funcionaron como grupo control. A los 20 ojos se les aplicó tratamiento en par-

lla macular. Al grupo de estudio se le aplicó una dosis de 0.1 ml (4 mg) de acetónido de triamcinolona intravítrea vía pars plana el mismo día de la aplicación del tratamiento láser. La inyección se realizó en el meridiano de las 5 a 3.5 mm del limbo esclerocorneal, previa instilación de dos gotas de yoduro de povidona al 5% y anestesia tópica con dos gotas de tetracaína.

A todos los pacientes se les realizó fundoscopia indirecta inmediatamente después de la inyección para corroborar la inyección vítrea del medicamento. Se realizaron revisiones al primer día, 1 semana, 4 semanas, 3 meses y 6 meses después de la aplicación del medicamento. En cada revisión se realizó biomicroscopia y fundoscopia indirecta y se anotaron las siguientes variables: Agudeza visual y tensión ocular. Se realizó fluorangiografía previa al tratamiento, al tercer y sexto mes.

Análisis de los datos

Se usaron medidas de tendencia central y dispersión y prueba de Mann Whitney

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 20 ojos de 10 pacientes. La edad promedio fue de 58 años con un rango de 41 a 72 años. El 60% de los pacientes era del sexo femenino.

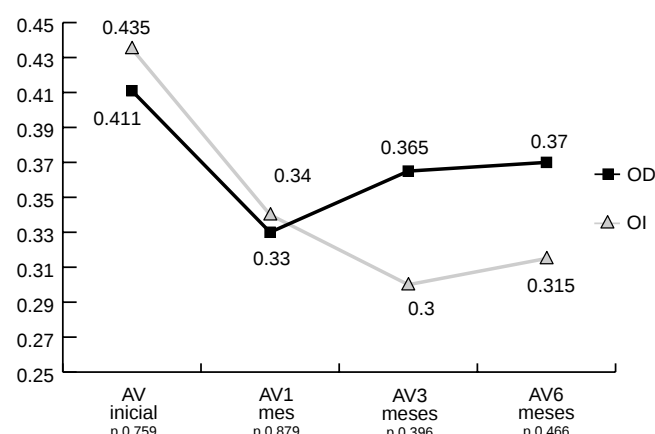
Todos los pacientes contaban con diagnóstico de DM II y EMCS difuso bilateral y a todos se les hizo exploración oftalmológica completa, fluorangiografía retiniana y fotografías de fondo.

La agudeza visual inicial promedio en ambos grupos fue de 20/50, no encontrando una diferencia significativa entre ellos ($p=0.759$) (gráfica 1). En el grupo de estudio (ojo derecho) hubo mejoría en 30% de los ojos a los 3 meses, y a los 6 meses 40% de los ojos presentaron mejoría de por lo menos una línea. Sin embargo, esta mejoría no es estadísticamente significativa a los 3 y 6 meses ($p=0.788$) (cuadro 1).

A los tres meses de evolución, en el grupo control 60% de los pacientes presentó disminución de por lo menos una línea de visión y 10% tuvo mejoría.

A los 6 meses, 30% había presentado mejoría de una o más líneas de visión respecto a la AV inicial. No hubo cambios

Gráfica 1. Agudeza visual promedio, grupo estudio vs. grupo control



estadísticamente significativos en la AV promedio a los 3 y 6 meses en el grupo control ($p=0.145$ y $p=0.284$ respectivamente) (cuadro 2).

Al comparar la AV promedio de ambos grupos no se encontraron diferencias significativas a los 3 y 6 meses ($p=0.396$ y $p=0.466$ respectivamente) (gráfica 1).

La presión intraocular inicial promedio en el grupo de estudio fue 13.9 mmHg y 13.8 mmHg en el grupo control; no hubo diferencia significativa entre las PIOs iniciales ($p=0.938$) (gráfica 2).

El grupo de estudio presentó elevación de la PIO en 20% de los casos, los cuales ameritaron tratamiento con timolol y dorzolamida c/12 h en ambos casos. Uno de los pacientes (caso 3) requirió administración oral de 250 mg de acetazolamida c/8hrs durante 2 semanas. La PIO promedio del grupo de estudio presentó cambios significativos al mes y a los 3 meses ($p=0.048$ y $p=0.031$ respectivamente), sin embargo, en todos los pacientes la PIO regresó a niveles normales a los 6 meses. No se observó cambio significativo en la PIO del grupo de estudio comparando la inicial con la PIO promedio a los 6 meses ($p=0.178$) (cuadro 1). El grupo control no presentó diferencia significativa en la PIO promedio al mes, 3 y 6 meses (cuadro 2).

Cuadro 1. Resultados de agudeza visual y presión intraocular en el grupo de estudio

Paciente	AV inicial	AV 3 meses	AV 6 meses	PIO inicial	PIO 1 mes	PIO 3 meses	PIO 6 meses
1	20/120	20/60	20/60	14	18	15	16
2	20/50	20/40	20/30	13	14	18	14
3	20/100	20/200	20/100	12	36	30	18
4	20/30	20/40	20/50	16	14	14	16
5	20/25	20/40	20/50	14	18	22	18
6	20/40	20/60	20/40	10	14	14	13
7	20/60	20/60	20/50	15	16	16	15
8	20/50	20/50	20/60	15	16	16	16
9	20/40	20/40	20/60	16	18	18	14
10	20/80	20/60	20/60	14	14	14	13
Promedio	20/50	20/60	20/50	13.9	17.8	17.7	15.3
P		0.788	0.788		0.048	0.031	0.178

Cuadro 2. Resultados de agudeza visual y presión intraocular en el grupo control

Paciente	AV inicial	AV 3 meses	AV 6 meses	TIO inicial	TIO 1 mes	TIO 3 meses	TIO 6 meses
1	20/40	20/200	20/200	14	12	13	14
2	20/50	20/40	20/40	13	14	15	16
3	20/100	20/200	20/200	12	14	14	10
4	20/30	20/60	20/80	16	14	14	14
5	20/25	20/30	20/30	14	14	12	12
6	20/40	20/100	20/40	12	10	10	11
7	20/40	20/40	20/30	15	14	14	10
8	20/50	20/50	20/60	14	14	14	14
9	20/100	20/100	20/200	16	16	16	14
10	20/80	20/180	20/200	14	14	14	12
Promedio	20/50	20/60	20/60	13.8	13.8	13.8	12.7
P		0.145	0.284		0.711	0.722	0.148

Comparando las PIOs promedio en ambos grupos se observa una diferencia significativa entre ambos grupos a los 1, 3 y 6 meses (gráfica 2).

DISCUSIÓN

En el presente estudio evaluamos los cambios en la agudeza visual y presión intraocular al utilizar acetónido de triamcinolona en pacientes con retinopatía diabética y edema macular diabético difuso. Estudios previos han evaluado el uso de la triamcinolona en pacientes con EMDD.

En 2002, Jonas realizó un estudio con 3 meses de seguimiento, de 8 pacientes con una sola inyección de triamcinolona intravítrea (25 mg), encontrando una mejoría de la agudeza visual en 87.5% de sus pacientes (10). Es importante mencionar que en este estudio se incluyeron solamente pacientes con EMD refractario a tratamiento, y que el grupo control incluyó a pacientes pareados. Nuestro estudio utiliza el ojo contralateral para servir como grupo control.

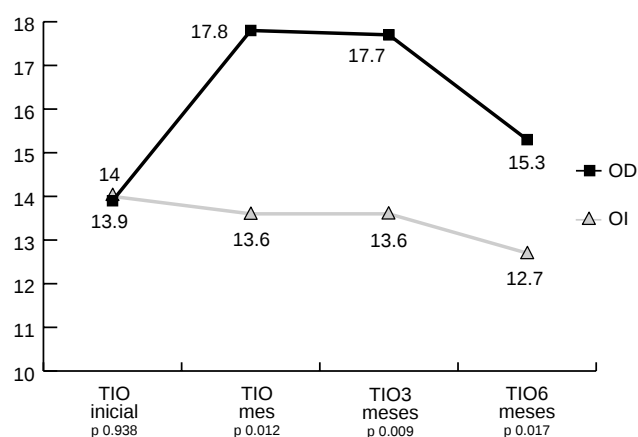
En 2002, Martidis realizó un seguimiento de 6 meses en 16 pacientes con EMCS diabético, encontrando una mejoría de 64% de sus casos a los 3 meses, sin embargo, a los 6 meses disminuyó a 50% 119. Además, observó en 14% un aumento de la PIO por arriba de 21 mmHg a los 3 meses de

seguimiento, con disminución a valores normales al final del estudio (6 meses).

Nuestro estudio no presenta los porcentajes altos de mejoría en la AV que se reportan en la bibliografía. Incluimos pacientes sin tratamiento previo, lo cual puede justificar nuestros menores porcentajes de mejoría (cuadro 3). En el presente estudio observamos que no existe una diferencia estadísticamente significativa de mejoría en la AV del grupo de estudio contra el control. Sin embargo, se observa que el grupo al que se aplicó triamcinolona presentó 10% más de mejoría que el control, y que 60% de los pacientes tuvieron mejoría o estabilización de la AV a los 6 meses comparado con 70% de pacientes con disminución de la AV en el grupo control. Esto bien podría indicar una tendencia a la mejoría (cuadro 4).

En cuanto al incremento en la tensión intraocular, tuvimos un aumento de más de 21 mmHg en 20% de nuestros pacientes. La PIO media final de nuestro grupo de estudio fue de 17.7 mmHg (rango de 14 a 30 mmHg), y fue estadísticamente significativa ($p<0.009$) comparada con la PIO media final del grupo control de 13.8 mmHg (rango: 10-16 mmHg) al tercer mes del estudio.

La agudeza visual inicial en ambos grupos fue de 20/50 y la final de 20/60 y, aunque la diferencia fue estadísticamente significativa en el grupo control y no significativa en el grupo estudio, cuando comparamos la AV final de ambos grupos no existe una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.41$).

Gráfica 2. PIO promedio, grupo de estudio vs. grupo control


CONCLUSIONES

El uso de corticoides como coadyuvante en el manejo del edema macular diabético difuso puede ser de utilidad para estabilizar, o incluso mejorar, la agudeza visual. Se debe tener

Cuadro 3. Comparación de resultados del estudio con estudios de referencia

	Jonas	Martidis	Gea Glz.
Mejoría de la AV	81-87%	64%	40%
Aumento de PIO	-	25%	20%

Cuadro 4. Porcentajes de evolución en los grupos de estudio y control

	3 meses	3 meses	6 meses	6 meses
Mejóro	30%	10%	40%	30%
Sin cambio	30%	30%	20%	0%
Empeoró	40%	60%	40%	70%

en cuenta que uno de los efectos colaterales de su uso es el aumento de la PIO.

Sin embargo, necesitamos hacer un seguimiento a largo plazo de los pacientes y aumentar el tamaño de la muestra.

REFERENCIAS

1. Klein R, Klein BE, Moss SE y col. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XV: the long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102:7-16.
2. Kaiser PK, Riemann CD. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:44-49.
3. Hideharu F, Hidetoshi Y. Increased level of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:70-77.
4. Yamamoto T, Akabame N, Takeuchi S. Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 369-77.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment Diabetic Retinopathy Study Report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1796-1806.
6. Early Treatment Diabetic retinopathy study research group. *Ophthalmology* 1991; 98:766-785. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9
7. Jost B, Jonas MD, Jochen K, Hayler MD y col. Intravitreal Injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:468-471.
8. Jost B, Jonas MD, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001; 132:425-427.
9. Tano Y, Chandler D, Machemer R. Treatment of Intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 810-816.
10. Jost B, Jonas MD, Robert F. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide as treatment of diffuse diabetic macular edema. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002; 219(6):429-32.
11. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, Bauman C. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109(5): 920-7.

Cita histórica:

La primera observación de la asociación de desgarros y bandas de tracción como posible mecanismo del desprendimiento de retina se debe a **Theodor Karl Gustav von Leber** (1840-1917) (*Leber T. Ueber die Entsteckung der Netzhautablosung. Ver Deutsch Ophth Gesellsch* 35:120, 1908).