

Uso intravítreo de la triamcinolona en el edema macular diabético

Use of intravitreal Triamcinolone in cases of diabetic macular edema

Juana Elvira Maciques Rodríguez^I; Laura Rosa Redondo Piñó^{II}; Manuel Licea Puig^{III}; Felipe Santana Pérez^{IV}

^IEspecialista de I Grado en Oftalmología. Investigadora Agregada y Asistente. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de I Grado en Oftalmología. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador y Profesor Titular. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador y Profesor Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

ANTECEDENTES: el edema macular diabético constituye la causa más frecuente de baja visión en personas con retinopatía diabética. En los diabéticos con edema macular diabético severo o difuso, la fotocoagulación con láser no ha brindado los resultados deseados.

OBJETIVOS: revisar el estado actual del uso del acetato de triamcinolona por vía intravítrea en los pacientes con esa enfermedad.

DESARROLLO: el acetato de triamcinolona es un corticoide con una potente acción antiinflamatoria y antiangiogénica, que consigue estabilizar la barrera hematorretiniana e inhibir la angiogénesis, de ahí que se ha empleado en el tratamiento del edema macular diabético, donde el daño de la barrera hematorretiniana y la liberación de factores angiogénicos en respuesta a la hipoxia están implicados fuertemente en la patogénesis de este tipo de edema. La administración intravítrea en diversas dosificaciones, y no en pocas ocasiones en forma repetida, han mostrado resultados un tanto controversiales al comparar el efecto beneficioso que produce el acetato de triamcinolona, con la corta duración de su efecto y las preocupaciones relacionadas con las complicaciones (hipertensión ocular, endoftalmitis, hemorragia vítrea, etc.) relacionadas con las reinyecciones.

Actualmente se ensayan dispositivos que liberan el acetato de triamcinolona de forma lenta y prolongan su efecto, para encontrar una estrategia de tratamiento más razonable y que sus efectos terapéuticos sean siempre superiores a los efectos indeseados.

CONCLUSIONES: el tratamiento con acetato de triamcinolona constituye una alternativa en la mejoría del edema macular diabético, aunque estudios prospectivos y con período de seguimiento largo son necesarios para llegar a resultados más consistentes.

Palabras clave: Retinopatía diabética, edema macular, triamcinolona.

ABSTRACT

BACKGROUNDS: diabetic macular edema is the more frequent cause of low grade vision in persons presenting with diabetic retinopathy. In diabetic patients with severe or diffuse diabetic macular edema, the laser-photocoagulation had not the desired effects.

AIMS: to review the present state of intravitreal route of Triamcinolone use acetate by in patients presenting this entity.

DEVELOPMENT: Triamcinolone acetate is a corticoid agent with a potent anti-inflammatory and antiangiogenic action stabilizing the hemato-retinal barrier and to inhibit the angiogenesis, thus, its use in diabetic macular edema treatment where the damage to above mentioned barrier and the release of angiogenic factors in response to hypoxia are closely involved in pathogenesis of this type of edema. Intravitreal administration in many dosages and not in few occasions in a repetitive way, has showed some controversial results in comparing the beneficial effect achieved by Triamcinolone acetate, with a short term effect and the concerns related to complications (ocular hypertension, endophthalmitis, vitreous hemorrhage, etc) related to reinjections. Nowadays new devices are assayed releasing the Triamcinolone acetate in a slow way and lengthening its effect to find a more reasonable treatment strategy and with higher therapeutical effects than non-desirable ones.

CONCLUSIONS: Triamcinolone acetate treatment is a alternative to improve the diabetic macular edema, although prospective studies and with a long-term follow-up period are needed to arrive to more consistent results.

Key words: Diabetic retinopathy, macular edema, Triamcinolone.

INTRODUCCIÓN

El edema macular diabético (EMD) es la causa más frecuente de pérdida visual en el diabético retinopático.¹ La presencia de edema retiniano se puede definir como un aumento de líquido a nivel tisular que provoca un engrosamiento de la retina.² En los pacientes con diabetes mellitus (DM) la hiperglucemia provoca un aumento de lactato, sorbitol y fosfato, que dan lugar a la aparición de edema intracelular con la formación de sustancias como: el óxido nítrico, radicales libres, y el *vascular endothelial Growth factor* (VEGF) que producen lesiones vasculares y rotura de la

barrera hematorretiniana interna con formación de edema extracelular. En los pacientes con EMD desde las fases iniciales se dan ambos tipos de edema, extracelular e intracelular.³

La incidencia del EMD es mayor en la DM 1 que en la 2, pero debido al mayor número de pacientes con DM 2, su prevalencia es mayor en este último tipo de DM, también aumenta con la duración de la DM y la severidad de la retinopatía diabética (RD). El EMD afecta al 29 % del total de los pacientes con más de 20 años de evolución de la DM.⁴ Una edad temprana en el momento del diagnóstico en pacientes DM 2, se asocia con una mayor incidencia de aparición de EMD. Esta aparece en cualquier tipo de RD: no proliferativa (RDNP) o proliferativa (RDP), y se asocia casi siempre a las formas más severas de retinopatía. Puede sufrir oscilaciones dependientes de diversos factores como son: tiempo de evolución de la DM,⁴ estado glucémico del paciente,⁴⁻⁷ HTA asociada con la nefropatía diabética^{6,8-12} y las dislipidemias.^{13,14} Para *Klein* y otros⁴ la incidencia de EMD aumenta con las formas más severas de RD, independientemente del tipo de DM. Se ha encontrado una incidencia mayor de EMD en la DM 2 insulino tratada (17,6 %) a los 10 años de seguimiento, frente a un 9,2 % de incidencia en los diabéticos tipo 2 no insulino tratados y el 13,6 % en los DM 1.

DESARROLLO

*Bresnick*¹⁵ clasificó el EMD en *focal* y *difuso*: el primero se da cuando existen áreas localizadas de engrosamiento retiniano, frecuentemente asociadas a exudados duros; y el edema macular difuso, cuando el engrosamiento retiniano abarca áreas más extensas, de dos o más diámetros de papila. Cuando hay riesgo de afectación del centro de la mácula, hablamos de edema macular clínicamente significativo (EMCS), y para su diagnóstico se utilizó la clasificación de la *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS):¹⁶

1. Engrosamiento de la retina localizado a menos de 500 micras del centro de la mácula.
2. Exudados duros, con engrosamiento de la retina adyacente, localizados a menos de 500 micras del centro de la mácula.
3. Engrosamiento de la retina mayor o igual de un área de disco, localizado a menos de un diámetro de disco del centro de la mácula.

Aunque esta clasificación propuesta por la ETDRS es el *gold standard*, se ha aprobado recientemente por la Academia Americana de Oftalmología (AAO) una nueva escala de severidad de la RD y el EMD de aplicación internacional y más simplificada, para facilitar la comunicación entre los distintos especialistas y médicos de atención primaria. De acuerdo con el grado de severidad del EMD, la AAO¹⁷ propone:

1. Edema macular ausente: no existe engrosamiento retiniano ni exudados duros en polo posterior.
2. Edema macular presente: existe engrosamiento retiniano o exudados duros en polo posterior:

- *Leve*: poco engrosamiento de la retina o exudados duros en polo posterior, distantes de la mácula.

- *Moderado*: engrosamiento de la retina o exudados duros aproximándose al centro de la mácula, pero no involucran el centro.

- *Severo*: engrosamiento de la retina o exudados duros que involucran el centro de la mácula.

El diagnóstico del EMD se hace a través de la biomicroscopia de fondo con lámpara de hendidura. El advenimiento del Tomógrafo de Coherencia Óptica (OCT), técnica moderna de diagnóstico por imagen, no invasiva,¹⁸ permitió cuantificar el edema macular para la confirmación del diagnóstico clínico y posterior evaluación de la efectividad del tratamiento, así como detectar un edema macular incipiente aún no identificado por biomicroscopía y diagnosticar el edema causado por tracción vítrea que no puede ser visible oftalmoscópicamente.^{19,20} Respecto al tratamiento del EMD, el ETDRS⁴⁻²¹ definió como fundamental la aplicación de la fotocoagulación láser focal en el edema macular focal, y en el edema macular difuso la fotocoagulación en rejilla o rejilla modificada, donde solo un 3 % mejoró la agudeza visual en más de 3 líneas, un 12 % disminuyó la agudeza visual en más de 3 líneas, y un 50 % desencadenó una pérdida visual moderada.

Teniendo en cuenta los desalentadores resultados obtenidos con la fotocoagulación en los edemas maculares severos o edemas difusos, se han ensayado otras alternativas de tratamientos con el objetivo de obtener resultados más alentadores, entre ellos se pueden citar: la inyección intravítrea de triamcinolona.²²⁻²⁵ El acetato de triamcinolona es un corticoide dotado de una potente acción antiinflamatoria, humoral y metabólica.

De forma experimental se ha comprobado que los corticoides disminuyen la permeabilidad vascular, estabilizan la barrera hematorretiniana e inhiben la producción de VEGF producido por la retina isquémica, factores que están involucrados en la aparición del EMD.²⁶ Brooks y otros²⁷ estudiaron la relación entre la concentración de VEGF y el *stromal cell-derived factor-1* (SDF-1) y las formas de RD, y encontraron valores significativamente mayores en los pacientes con RDP que en la forma de RDNP. Los niveles de SDF-1 eran más altos en aquellos con edema macular. Con la administración de triamcinolona se observó un importante descenso de los niveles de VEGF y el SDF-1 hasta niveles casi indetectables.

Robert Machemer²⁸ inicia el uso de los corticoides intravítreos en otras afecciones oculares y confirmaron una mejoría con el uso de estos medicamentos. La triamcinolona intravítrea causa regresión de los neovasos en el iris y la retina y mejora el edema macular. Jonas y otros,²⁹ tras inyectar 20 mg de acetato de triamcinolona intravítrea a un paciente con un EMD sin buena respuesta a la fotocoagulación láser, sugieren que en situaciones particulares este proceder podría ser una nueva alternativa para tratar el EMD.

Las inyecciones intravítreas de triamcinolona tienen la ventaja de la máxima biodisponibilidad en el lugar de acción del fármaco, sin los efectos secundarios de los corticoides a nivel sistémico. Su administración no precisa medios sofisticados, y su ejecución es sencilla, con una buena tolerancia a nivel intraocular. La triamcinolona ofreció inicialmente resultados espectaculares en cuanto a la rapidez de su acción y a la mejoría de la agudeza visual, sus indicaciones intravítreas se han limitado a casos como el edema macular difuso o el edema focal refractario al tratamiento con láser.

Se apreció un efecto inmediato significativo a diferencia del láser, respecto a la disminución del grosor retiniano y a la mejoría de la agudeza visual. No obstante, se ha descrito que este efecto es transitorio en un gran número de pacientes, y aproximadamente a los 3 meses de evolución se requiere una nueva inyección del fármacos.³⁰⁻³³

Existen opiniones de algunos investigadores que recomiendan asociar el tratamiento láser una vez que ha disminuido el grosor de la mácula, después de aplicada la inyección intravítrea de triamcinolona debido a la mencionada transitoriedad de su efecto. *Maia* y otros³⁴ utilizaron la combinación de fotocoagulación láser con AT intravítreo en el tratamiento de la RDP con EMD, y describen una disminución del grosor macular central y una mejoría visual superior a los casos tratados solamente con láser. Compararon 2 grupos de pacientes, unos tratados con láser y otro con AT por vía intravítrea, y a los 4 meses del tratamiento describen que la mejoría visual se encontraba en el grupo de los tratados con AT, al año de tratamiento no encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos, y a los 2 años la mejoría visual se encontró en el grupo de pacientes fotocoagulados, con lo que se demostró nuevamente el importante papel de la fotocoagulación láser en el EMD.³⁵

Se han usado también las inyecciones intravítreas de AT en el tratamiento del edema macular asociado a la trombosis de la vena central de la retina, de forma primaria o secundaria a tratamiento con láser, con resultados similares al EMD.³⁶

COMPLICACIONES

Con esta modalidad terapéutica para el EMD se han descrito algunas complicaciones como son:

- Aumento de la presión intraocular tras la inyección, la que puede tratarse con hipotensores oculares, y en casos aislados, se ha llegado a la cirugía filtrante.³⁷
- Aparición de cataratas o aumento de una preexistente.³⁸
- Endoftalmitis séptica o aséptica.^{39,40}
- Hemovítreo, desgarros retinianos o desprendimiento de retina (menos frecuente).⁴¹

Se han empleado diferentes dosis de AT intravítrea (dosis de 4 mg) con buenos resultados, y hasta 20 ó 25 mg, con el objetivo teóricamente de aumentar y prolongar sus efectos terapéuticos, aunque con estas dosis se corre el riesgo añadido de potenciar sus efectos secundarios. *Martides* y otros⁴² inyectaron 4 mg de triamcinolona intravítreo y lograron una mejoría de la agudeza visual y una disminución del grosor retiniano medido por OCT, todos eran pacientes con EMD refractario a tratamiento con láser.

Jonas y otros⁴³ aplicaron una dosis de 25 mg de triamcinolona intravítreo, obtuvieron una mejoría de la agudeza visual de un 81 %, y observaron que dicha mejoría visual decaía aproximadamente a los 5 meses, lo que obliga a considerar una nueva dosis. Por su parte, *Beer* y otros⁴⁴ obtuvieron concentraciones medibles de triamcinolona a los 3 meses de la inyección de 4 mg en ojos no vitrectomizados, con menor la duración en ojos vitrectomizados. La vida media de la triamcinolona en ojos sin vitrectomía es 18,6 días, y en ojos con vitrectomía es 3,2 días.⁴⁵

Ciadella y otros⁴⁶ en un estudio retrospectivo, no comparativo, observaron una progresiva reabsorción de los exudados duros a nivel macular en pacientes con edema macular sin respuesta a la fotocoagulación. *Ramos M* y otros⁴⁷ administraron una dosis de 4 mg de triamcinolona intravítreo y lograron una mejoría visual a los 3 meses del tratamiento, lo cual no se correspondía con la disminución evidente del grosor macular, al compararlo con el grosor macular tomado por OCT al inicio del tratamiento. Solo se describieron como efectos secundarios algunos casos de hipertensión ocular que resolvieron con hipotensores oculares.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Actualmente se realizan ensayos clínicos con dispositivos de liberación lenta intraocular de corticoides o polímeros de inyección intravítrea.⁴⁸ Este tipo de administración está encaminada a minimizar los efectos secundarios de la triamcinolona intravítrea que pueden llegar a ser graves, como son: la endoftalmitis, por la que puede llegar a perderse la visión total y/o la pérdida del globo ocular.

Teniendo en cuenta la relativa corta vida media de la mayoría de las medicaciones en su forma libre para uso intravítrea, se han estudiado sistemas de liberación controlada (prolongada) de droga desde la década de 1980. Estos sistemas liberan el medicamento por un período más prolongado que las formulaciones más convencionales en el tratamiento de las enfermedades retinianas crónicas. Existen importantes evidencias que indican la utilidad de las microesferas biodegradables para la liberación vitreoretiniana del medicamento, y ofrece una excelente alternativa para disminuir los riesgos asociados a las inyecciones intravítreas múltiples. Las microesferas pueden ser administradas en una sencilla inyección y lograr satisfacer la mayoría de los requerimientos de un sistema transportador de liberación intravítrea ideal.

Los resultados de estos estudios experimentales han sido esperanzadores, y van dirigidos a investigar la respuesta terapéutica y la tolerancia ocular de una inyección única de 1 mg de AT en un sistema de microesferas con liberación controlada (sistema RETAAC),⁴⁹ comparado con una inyección única de 4 mg de AT para tratar el EMD difuso. Si existieran estudios clínicos que avalaran la seguridad y beneficio de este proceder, mínimamente invasivo, de liberación de cantidades terapéuticas prolongadas de AT a la retina, mostrando resultados positivos con respecto a una mejoría anatómica y funcional después de su aplicación, podría definirse, a medida que aumente la experiencia fundamentada en los resultados de ensayos clínicos, el papel preciso de este tratamiento innovador.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moss SE, Klei R, Klein BE. The 13-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*. 1998;105:998-1003.
2. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular edema: a systematic review. *Eye*. 2004;18:963-83.
3. Cunha-Vaz J. Diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 1988;8:127-30.
4. Klein R, Klein BE, Moss SE, Croickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy. XIV. Ten year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:1217-28.
5. Romero P, Calviño O, del Castillo D. Estudio epidemiológico de RD en un área básica de salud. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2000;75:147-52.
6. Aroca PR, Salvat M, Fernández J, Méndez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *Diabetes Complications*. 2004;18:211-5.

7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the diabetes control and complications trial. *Ophthalmology*. 1995;102:647-61.
8. Licea ME, Lemaña M, Rosales C, Haug M. Relación de la presión arterial y la retinopatía diabética. *Rev Cubana Med*. 1988;27:48-54.
9. Fernández H, Licea ME, Morales M. Frecuencia de maculopatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Reporte preliminar. *Rev Cubana Endocrinol*. 2002;13(2):124-32.
10. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, Hiner CJ, Rourke L, Sackett C, Patz A. Clinically significant macular edema in type 1 diabetes. Incidence and risk factors. *Ophthalmology*. 1995;102:1170-6
11. Kofoed-Enevoldsen A, Jensen T, Borch-Johnsen K, Deckert T. Incidence of retinopathy in type 1 (insulin dependent) diabetes: association with clinical nephropathy. *J Diabetic Complications*. 1987;1:96-9.
12. Klein R, Moss SE, Klein BEK. Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology*. 1993;100:1140-6.
13. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1992;15:1875-91.
14. Gordon B, Chang S, Kavanagh M, Berea M, Yannuzzi L, Robertson C, et al. The effects of lipid lowering on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1991;112:385-91.
15. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*. 1983;90:301-17.
16. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1796-806.
17. CP Wilkinson, L Frederick, Ferris III, E Ronald Klein, P Paul Lee, CD Agardh, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110:1677-82.
18. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, Schachat AP, Dibernardo C, Bressler NM. Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:330-5.
19. Lewis H. The role of vitrectomy in the treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(1):123-5.
20. Browning DJ, Mc Owen MD, Bowen RM Jr, O'March TL. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004;111:712-5.
21. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic macula retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991;98:766-85.

22. Jonas JB, Kreissig I, Degenrin R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetónido. *Invest Ophthalmol Wis Sci.* May 2004; 44: 3223.
23. Audren F, Lecleire-Collet A, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Bergmann JF, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs. 2 mg. *Am J Ophthalmol.* 2006; 142: 794-9.
24. Er H, Yilmaz H. Intravitreal cortisone injection for refractory diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica.* 2006; 220: 349-50.
25. Meyer CH. Current treatment approaches in diabetic macular edema. *Ophthalmologica.* 2007; 221: 118-31.
26. Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, Ando N, Handa JT, de Juan En Jr. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol.* 1992; 110: 1155-9.
27. Brooks HL, Newell CK, Steinmetz RL, et al. Vitreous Levels of VEGF and SDF-1 in Patients with Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44: E-Abstract 4285 (ARVO 2003).
28. Schindler RH, Chandler DB, Thresher R, Machermer R. The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol.* 1982; 93: 415-7.
29. Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as conjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2001; 132: 425-7.
30. Bassin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology.* 2004; 111: 218-24.
31. Dusova J, Studnicka J, Rencova E, Korda V, Hecmanova D. Triamcinolone in the treatment of the diabetic macular edema one year results. *Cesk Slov Oftalmol.* 2008; 64: 149-52.
32. Batiođlu F, Ozmert E, Parmak N, Celiks. Two-year results of intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol.* 2007; 27: 299-306.
33. Audren F, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Conrath J, Bergmann JF, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: 6 month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006; 84: 624-30.
34. Maia OO Jr, Takahashi BS, Costa RA, Scott IU, Takahashi WY. Combined laser and intravitreal triamcinolone for proliferative diabetic retinopathy and macular edema: one year results of a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2009; 147: 291-7.
35. Schachat AP. A New Look at an Old Treatment for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 2008; 115: 1445-6.
36. Cakir M, Dogan M, Bayraktar Z, Bayraktar S, Acar N, Altan T, et al. Efficacy of intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion in eyes with or without grid laser photocoagulation. *Retina.* 2008; 28: 465-72.

37. Jonas JB, Kreissig R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:24-7.
38. Jonas JB, Degenring R, Vossmerbaeumer U, Kampeter B. Frequency of cataract surgery after intravitreal injection of high-dosage triamcinolone acetonide. *Eur J Ophthalmol.* 2005;15:462-4.
39. Roth DB, Chich J, Spirn MJ, Green SN, Yarian DL, Chaudhry NA. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone acetonide injections. *Am J Ophthalmol.* 2003;121:1279-82.
40. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, Sears JE, Benz M, Sinesterra JP, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:791-6.
41. Paccola L, Costa R, Folgosa M, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R. Oedema (IBEME study) for treatment of refractory diabetic macular intravitreal triamcinolone vs. bevacizumab. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:76-80.
42. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, Bauman C. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2002;109:920-7.
43. Jonas JB, Kreissig I, Söfker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:57-61.
44. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peters GB 3rd, Miller M. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology.* 2003;110:681-6.
45. Danis RP. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2000;20:244-50.
46. Ciardella AP, Klanck J, Schiff W, Barile G, Langton K, Chang S. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular edema with hard exudates: on optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:1131-6.
47. Ramos M, Aranda H, Rodríguez V, Hernández JR, Eguías F. Uso de la triamcinolona intravítrea en el edema macular diabético. *Rev Cubana Oftalmol.* 2007;20(2).
48. Herrero-Vanrell R, Refojo MF. Biodegradable microspheres for vitreoretinal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;52:5-16.
49. Cardillo JA, Souza-Filho AA, Olivera AG. Sistema Intravítreo Bioerudível de Liberación Prolongada de Microesferas de Triamcinolona (RETAAC). Comunicación preliminar de su utilidad potencial para el tratamiento del Edema Macular Diabético. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2006;81:679-81.

Recibido: 1º de julio de 2009.

Aprobado: 17 de agosto de 2009.

Juana Elvira Maciques Rodríguez. Instituto Nacional de Endocrinología. Centro de Atención al Diabético. Servicio de Oftalmología. Calle 17 y D, Vedado, municipio Plaza, Ciudad de La Habana, Cuba. E mail: elviramr@infomed.sld.cu