

Edema macular uveítico no infeccioso: una perspectiva actual

Ariel Schlaen^{a, b}, Mario Saravia^a, Mariana Ingolotti^a, Cristóbal Couto^b

^a Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.

^b Universidad de Buenos Aires.

Resumen

El edema es la complicación macular más frecuente en la uveítis y la causa más común (33 al 47% en las diferentes series) de disminución de agudeza visual. No todos los tipos de uveítis tiene la misma prevalencia de edema macular ni la misma severidad. Las panuveítis constituyen el grupo en el que se observa la mayor presencia de edema macular (66%). Una característica del edema macular uveítico es que puede persistir aún luego de haberse controlado la inflamación intraocular. Su comportamiento puede ser crónico o recurrente y por ello su manejo puede resultar difícil. La inmunidad mediada por células parece jugar un papel de relevancia en el desarrollo de esta complicación, llevando a la ruptura de la barrera hematorretinal externa e interna. Muchas estrategias para su tratamiento han aportado algunas herramientas valiosas que nos permiten superar en algo los resultados de tiempos anteriores. Sin embargo, aún es necesario desarrollar nuevas drogas más eficaces y seguras y evaluar con mayor precisión el alcance de los tratamientos que se dispone para su adecuado manejo.

Non-infectious uveitic macular edema: a review

Abstract

Macular edema is the most frequent macular complication in uveitis, and its leading cause (33 to 47% in different published series) of visual acuity loss. Different types of uveitis neither have the same prevalence nor the same severity of macular edema. Panuveítis are the uveitis type with most common occurrence of macular edema (66%). Macular edema can persist after intraocular inflammation has been controlled. Its clinical course may be chronic or recurrent, and thus its management may be difficult. Cell immunity seems to have a relevant role in the development of this complication, leading to the disruption of the external and internal blood retinal barrier. Many new treatment strategies brought some worthy tools to improve the outcomes of previous therapeutic options. However, it is necessary to develop safer and more efficacious drugs yet, and assess more accurately the scope of the already available treatments for a suitable management.

Edema macular uveítico não infeccioso: uma perspectiva atual

Resumo

O edema é a complicação macular mais frequente na uveíte e a causa mais comum (33 a 47% nas diferentes séries) de diminuição de acuidade visual. Nem todos os tipos de uveíte têm a mesma prevalência de edema macular nem a mesma severidade. As panuveítis constituem o grupo em que maior presença de edema macular é observada (66%). Uma característica do edema macular uveítico é que pode persistir ainda depois de controlada a inflamação intraocular. O seu comportamento pode ser crônico ou recorrente, portanto, o manejo pode resultar difícil. A imunidade mediada por células parece desempenhar um papel importante no desenvolvimento dessa complicação, levando à ruptura da barreira hematorretiniana externa e interna. Muitas estratégias para seu tratamento contribuíram com algumas valiosas ferramentas que nos permitem superar os resultados de tempos anteriores. Porém, ainda é preciso desenvolver novas drogas mais eficazes e seguras e avaliar com maior precisão o alcance dos tratamentos existentes para o manejo adequado.

Introducción

El edema es la complicación macular más frecuente en la uveítis y la causa más común (33 al 47% en las diferentes series) de disminución de agudeza visual¹. Alrededor del 44% del grupo de pacientes que lo padecen presenta una agudeza visual de 20/60 o peor. No todos los tipos de uveítis tiene la misma prevalencia de edema macular ni la misma severidad. Las panuveítis constituyen el grupo en el que se observa la mayor presencia de edema macular (66%). Es considerado además el edema de mayor severidad teniendo en cuenta la proporción de pacientes con este tipo de uveítis (52%) en el cual la agudeza visual se halla por debajo de 20/60 cuando esta complicación está presente¹. Existen ciertas etiologías específicas en las que el edema está más frecuentemente asociado, tales como la retinocoroidopatía en perdigonada (50%-100%), enfermedad de Behcet (50-63%), sarcoidosis (59%), pars planitis (28-52%)², necrosis retinal aguda (100%)¹, uveítis anterior crónica asociada a artritis idiopática juvenil (8-60%)¹, y la uveítis anterior asociada a HLA B27 positivo (12%)¹.

Una característica del edema macular uveítico es que puede persistir aún luego de haberse controlado la inflamación intraocular. Su comportamiento puede ser crónico o recurrente y por ello su manejo puede resultar difícil. En los últimos años han surgido múltiples estrategias para su control.

En esta actualización se revisarán los métodos diagnósticos, la patogénesis y las diferentes estrategias de tratamiento de esta complicación frecuente de la uveítis.

Diagnóstico y clasificación

El método usado históricamente para diagnóstico y seguimiento del edema es la angiografía con fluoresceína. Yannuzzi clasificó al edema macular en grados de 1 a 4:

- hiperfluorescencia foveal incompleta
- hiperfluorescencia foveal leve en 360°
- hiperfluorescencia foveal en 360° de 1 diámetro discal
- hiperfluorescencia foveal en 360° de 1.5 diámetro discal o mayor

Tran *et al.* demostraron que los grados 1 y 2 de la clasificación angiográfica se correlacionan con la disminución de la agudeza visual³.

Los avances en los métodos diagnósticos como el desarrollo de la tomografía de coherencia óptica (TCO) permitieron una mejor clasificación de los diferentes tipos de edema macular en la uveítis. Más aún, este mismo método diagnóstico realiza una pre-

cisa medición del espesor macular, lo que permite un seguimiento más cercano de la evolución de esta lesión y su tratamiento. Markomichelakis *et al.*, en una serie de 60 pacientes con uveítis (84 ojos) que presentaban esta complicación, demuestran que los patrones observados en la TCO pueden clasificarse en: cistoideo (con o sin desprendimiento del neuroepitelio), difuso (con o sin desprendimiento del neuroepitelio) y desprendimiento del neuroepitelio⁴. Sivaprasad *et al.*, mediante la TCO clasifican al edema macular cistoideo en interno (ubicado en las capas internas de la retina) y externo (ubicado en las capas externas de la retina), habiendo observado que el primero es más rebelde al tratamiento⁵. El edema macular cistoideo interno se hallaría asociado a una mayor prevalencia de membranas epirretinales. La TCO puede detectar membranas epirretinales y tracción vítreo-macular y por tanto establecer la necesidad de tratamiento quirúrgico en estas situaciones. Cabe destacar que otros factores que determinan peor respuesta al tratamiento son la presencia de edema macular difuso y de membranas epirretinales⁶. El edema macular cistoideo y el desprendimiento del neuroepitelio tienen una mejor respuesta al tratamiento^{3, 5}.

La TCO no reemplaza a la angiografía con fluoresceína, ya que este último estudio es más sensible en la detección del edema cistoideo. Sin embargo, la TCO es más sensible en la detección de edema macular del tipo de desprendimiento del neuroepitelio⁷. Ambos métodos, en resumen, son complementarios y deben ser usados en conjunto durante el estudio inicial del edema.

Patogénesis

La inmunidad mediada por células parece jugar un papel de relevancia en el desarrollo de esta complicación, llevando a la ruptura de la barrera hematorretinal externa e interna². Múltiples citoquinas parecen estar comprometidas en el proceso, como el factor de necrosis tumoral alfa⁸, observándose un aumento de la interleuquina 6 (IL-6)⁹ y el factor de crecimiento derivado del endotelio (VEGF)⁹⁻¹⁰, entre otras.

La ruptura de la barrera hematorretinal lleva a una acumulación de líquido inter e intracelular con daño de las células de Müller y de los fotorreceptores^{2, 11}.

Es interesante destacar que ciertos factores sistémicos, como la microalbuminuria, la enfermedad cardiovascular, la edad y el cigarrillo^{9, 12}, todos ellos de riesgo para el desarrollo de enfermedad vascular sistémica, están asociados con una mayor incidencia de edema macular en la uveítis.

Tratamiento

Acorde con los conceptos revisados en la patogénesis de esta complicación, podemos realizar las siguientes inferencias acerca de la perspectiva con la que debemos encarar el tratamiento de la misma:

Se debe recomponer la barrera hematorretinal.

El tratamiento debe ser precoz.

En lo posible se deben evitar las recurrencias.

Este enfoque apunta al concepto de *daño acumulativo*: más edema, más daño a las células de Müller y a los fotorreceptores, y por ende mayor pérdida permanente e irreversible de la visión^{2, 11}.

Dada la naturaleza recurrente o crónica del edema macular, múltiples estrategias han surgido para tratar de controlar esta complicación de difícil manejo (tabla 1).

Tratamiento médico

A) CORTICOIDES

1) Corticoides perioculares

La utilidad de la inyección subtenoniana posterior de triamcinolona acetona en el edema macular es bien conocida, con una tasa de éxito (mejoría de 2 líneas de Snellen o más) que va del 50% al 84% de los ojos tratados en diferentes series^{6, 13}.

El mecanismo por el cual los corticoides ingresan al ojo luego de una inyección periocular es probablemente transescleral, aunque la absorción por vía hematológica es también de importancia. Cabe destacar que en los ojos inflamados, la penetración de la medicación es mucho más rápida que en ojos normales. Es por esta razón que sería razonable que los corticoides sean inyectados adyacentes al sitio de la inflamación, en vez de hacerlo de un modo menos específico. Las inyecciones subtenonianas, en contraposición con las inyecciones en el suelo de la órbita, deberían ser al menos en teoría más eficaces, ya que liberan el corticoide cerca de la mácula. En un estudio retrospectivo, comparativo entre inyecciones subtenonianas y retrobulbares realizado en 48 pacientes con edema macular posquirugía de cataratas, no hubo diferencias significativas en el control del mismo. Cabe destacar que no había grupo control y no se mostró la potencia estadística del estudio, de manera que los resultados no son concluyentes. De todos modos, es el único estudio comparativo de las inyecciones subtenonianas con alguna otra técnica¹⁴.

La duración del efecto de las inyecciones subtenonianas es de aproximadamente de 12 semanas, aunque hay casos documentados donde se detectó triamcino-

lona farmacológicamente activa 13 meses después de la inyección periocular¹⁴. Las concentraciones intravítreas de triamcinolona varían considerablemente tras la inyección subtenoniana, en un rango que va desde valores despreciables hasta comparables con los obtenidos luego de una inyección intravítrea¹⁵. Es por eso que los resultados de esta estrategia de tratamiento pueden ser variables, pero dada la posibilidad de ubicar en la proximidad del ojo grandes cantidades de corticoides y repetirlos con frecuencia es de primera elección frente, por ejemplo, a las inyecciones intravítreas¹⁵.

2) Corticoides orales

Los corticoides orales se usan habitualmente para lograr una rápida respuesta en enfermedades inflamatorias posteriores bilaterales severas. Se ha realizado un estudio comparativo no aleatorio de la eficacia de la administración de corticoides orales versus la inyección subtenoniana de triamcinolona en el tratamiento del edema macular en la uveítis. En él se administraron corticoides orales a 11 pacientes con edema macular bilateral e inyecciones subtenonianas posteriores de corticoides a 11 pacientes con edema macular unilateral. Los resultados demostraron una más rápida reducción del espesor macular en los pacientes tratados por vía oral en comparación con aquellos que recibieron una inyección subtenoniana posterior de triamcinolona de 40 mg. Sin embargo, al final, los resultados en agudeza visual y espesor macular a los 3 meses de observación se equipararon, mostrando una ausencia de diferencias significativas¹³.

La dosis inicial administrada de corticoides orales debe ser, para la prednisona, de 1 mg/kg/día. Debe mantenerse en esa dosis hasta 4 semanas y luego realizar una disminución gradual acorde con las características del cuadro inflamatorio intraocular (recordemos que el edema macular puede persistir sin estar presente la inflamación) y de la etiología. Si la inflamación persiste en algún grado o no logra ser controlada en 4 semanas, entonces hay indicación de agregar agentes inmunosupresores¹⁶.

3) Corticoides intravítreos

3.1. Inyección intravítrea

Esta modalidad de administración de corticoides es muy eficaz en la reducción del edema macular uveítico aunque, como en el caso de las inyecciones perioculares, su efecto puede ser transitorio y requerir de múltiples inyecciones para su adecuado control. En un estudio retrospectivo en 54 pacientes (65 ojos) tratados previamente sin éxito con corticoides perioculares y/u

orales e inmunosupresores, la administración de triamcinolona intravítrea de 4 mg/ 0.1 ml mejoró la agudeza visual en el 83% de los ojos, con una reducción del ángulo visual a la mitad en 51% de los ojos. En los ojos en los que la agudeza visual no mejoró (17% del total), el edema se hallaba presente desde hacía más de 24 meses. Por el contrario, el mejor resultado visual se logró en aquellos pacientes cuyo edema macular tenía una duración menor a 12 meses¹⁷.

3.2. Corticoides de liberación sostenida

Si bien es clara la efectividad de la inyección intravítrea de triamcinolona acetona en el control del edema macular uveítico, también resulta evidente lo limitado de su duración, requiriéndose para su control en el tiempo repetidas inyecciones. En este sentido, se han desarrollado dispositivos de liberación sostenida permitiendo una concentración de corticosteroides terapéuticamente útil por períodos prolongados. Esto permitiría un control del edema sin recurrencias, evitando el daño acumulativo que generan las mismas sobre los fotorreceptores y las células de Muller¹⁸. Existen dos tipos de dispositivos: biodegradables y no biodegradables.

3.2.1. Dispositivos biodegradables. En el año 2009 se presentaron los resultados para el subgrupo de pacientes con diagnóstico de uveítis o síndrome de Irvine Gass que participaron de un ensayo clínico fase II para el tratamiento del edema macular con un dispositivo de liberación de dexametasona (dexamethasone DDS). Este dispositivo está compuesto de un copolímero biodegradable de ácido láctico y ácido glicólico. A medida que se libera a la dexametasona el polímero se degrada lentamente a dióxido de carbono y agua. Debido a que el implante se disuelve completamente se pueden colocar en forma repetida dentro del ojo nuevos implantes a lo largo del tiempo, sin la necesidad de remoción quirúrgica del mismo. Esta investigación clínica se realizó en 315 pacientes con edema macular persistente (de más de 90 días), los cuales fueron asignados en forma aleatoria a tratamiento con implantes de 350 o 700 µg u observación. Cuarenta y un pacientes de este estudio tuvieron diagnóstico de uveítis o síndrome de Irvine Gass. El 53.8% de estos pacientes (7 de 13) tratados con el implante de 700 µg mejoró 15 letras o más versus el 7.1% (1 de 14) de los pacientes en el grupo de observación. La elevación de la presión ocular a más de 10 mmHg para el grupo de 700 µg se observó en el 38.5% (5 de 13) de los pacientes. Los beneficios en la agudeza visual persistieron hasta los 180 días de la aplicación del implante¹⁹.

Recientemente se han presentado los resultados del ensayo clínico fase III HURON, que incluyó 239 pacientes con inflamación intraocular del segmento posterior no infecciosa, para su tratamiento con el implante intravítreo de dexametasona en sus formas de 0.7 y 0.35 mg. En relación con el edema macular, ambos implantes mostraron una reducción significativa del espesor retinal central a las ocho semanas, que no se mantuvo a las 26 semanas de seguimiento. El porcentaje de pacientes con presiones de 25 mmHg o más fue de 7.1% para el grupo de 0.7 mg y de 8.7% para el grupo de 0.35 mg, sin ser estadísticamente significativa la diferencia con el grupo de inyección simulada. Para el caso de las cataratas, la proporción fue del 15% para el grupo de 0.7 mg y del 11% para el grupo de 0.35 mg, sin ser tampoco estadísticamente significativa la diferencia con el grupo de inyección simulada²⁰.

3.2.2. Dispositivos no biodegradables. El Retisert es un sistema de liberación prolongada de fluocinolona acetona cuya duración es de 3 años. Este dispositivo realiza una liberación lineal de la droga (es decir una liberación constante sin meseta) que es un corticoide de baja solubilidad. En su parte central este sistema contiene un core de 1.5 mm de diámetro de la droga cubierto con elastómero de silicona que posee un orificio de liberación. Una capa semipermeable de alcohol polivinílico se haya ubicada entre la tableta y el orificio de liberación para crear una barrera de difusión para la liberación de la droga. El implante contiene 0.59 mg de fluocinolona acetona. En un estudio multicéntrico, que compara dispositivos con 0.59 mg y 2.1 mg de fluocinolona acetona, el 87% del total de los pacientes mantuvo o mejoró su agudeza visual con un seguimiento de 34 semanas. El 21% logró en ese período de seguimiento una mejoría de la visión mayor o igual a 15 letras. El 27% de los ojos implantados tuvo un incremento de 2 grados de la opacidad del cristalino durante el período de seguimiento. El 9.9% de los ojos requirió de cirugías de catarata versus el 2.7% de los ojos contralaterales. El 59% de los ojos tratados incrementó la presión ocular en 10 o más mmHg versus el 11% de los ojos contralaterales. El 50% requirió de tratamiento médico antihipertensivo en relación con el 15% de los ojos contralaterales. En el 6.5% debió realizarse cirugía para manejar la hipertensión ocular. No hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros entre los grupos de implantes de 0.59 y 2.1 mg. Aunque no ha llegado a nuestro país debido a los altos costos del dispositi-

Tratamiento médico	
1. Corticoides	
	i. perioculares
	ii. orales
	iii. intravítreos
	iv. liberación sostenida
	a. biodegradables
	b. no biodegradables
2. Agentes inmunosupresores	
	i. ciclosporina
	ii. mofetil micofenolato
	iii. inmunosupresores intravítreos
	a. metotrexato
	b. sirolimus
3. Agentes biológicos	
	Infliximab
	Adalimumab
	Anti TNF intravítreos
4. Octreotide	
5. Bevacizumab	
6. Acetazolamida	
7. AINES	
	Orales
	Intravítreos
Tratamiento quirúrgico	
1. Vitrectomía	

Tabla I. Opciones terapéuticas para el edema macular no uveítico.

vo, éste tiene su lugar dentro de las indicaciones para aquellos casos con inflamación intraocular crónica o recurrente muy severa, a pesar de la alta incidencia de efectos colaterales²¹.

B) AGENTES INMUNOSUPRESORES

1) Ciclosporina

Hace ya cerca de 30 años, la ciclosporina ha sido comunicada como de utilidad en el edema macular uveítico²²⁻²³. En un estudio comparativo de asignación aleatoria a doble ciego se compararon los resultados del control de la inflamación en la uveítis entre los corticoides orales y la ciclosporina, encontrándose que esta última tiene efecto similar a los primeros, el cual es aditivo si ambas drogas se usan combinadas²⁴.

En el estudio de cohortes retrospectivo más importante realizado hasta ahora sobre drogas inmunosupresoras en la inflamación ocular se evaluaron

373 pacientes tratados con ciclosporina, hallándose control de la inflamación en 52% de los mismos. En cuanto a su capacidad ahorradora de corticoides, se determinó que el 36% de los pacientes pudieron reducir la prednisona a valores iguales o por debajo de 10 mg al año de tratamiento²⁵.

2) Mofetil micofenolato

La utilidad del mofetil micofenolato en el edema macular se ha evaluado en dos informes de series de casos retrospectivas. En una de ellas, se revisaron los datos de 19 pacientes a los que se les administró este inmunosupresor, observándose ausencia de signos angiográficos y a la tomografía de coherencia óptica relacionados con el edema macular en 18 pacientes, tras un año de tratamiento²⁶. En la otra serie comunicada, en cambio, el 50% de los pacientes con edema macular respondió al tratamiento además de hallarse 14 pacientes que desarrollaron edema macular por primera vez durante la administración de la droga²⁷.

Por tanto, se necesitan datos más concluyentes para determinar la eficacia de esta droga en el manejo del edema macular.

3) Inmunosupresores intravítreos

3.1. Metotrexato

El metotrexato intravítreo inicialmente fue administrado para el tratamiento del linfoma intraocular primario, demostrando ser seguro y útil en esta entidad²⁸⁻²⁹. Posteriormente, en un informe de 13 pacientes (16 ojos), este tratamiento fue administrado a pacientes con uveítis, proliferación vitreoretinal y retinopatía diabética proliferativa. En el caso de las uveítis, cinco de los 8 ojos tuvieron mejoría de dos líneas o más tras la administración de la droga³⁰. En el año 2009 se publicó un ensayo clínico fase I para el uso intraocular de metotrexato intravítreo en la uveítis y el edema macular cistoideo, en el cual se demostró una mejoría promedio de los pacientes tratados de 4 líneas a los tres meses y 4.5 líneas a los seis meses. La mejoría de la agudeza visual lograda en dichos pacientes no tuvo diferencia significativa por la obtenida por el uso previo de corticoides³¹. El año pasado hemos presentado nuestra experiencia con el uso de este tratamiento en el ARVO 2011 (presentación número 2.722) en cinco pacientes. En tres pacientes (4 ojos) se halló edema macular previo a la administración de metotrexato intravítreo. La reducción promedio del espesor en estos pacientes fue de 179 micras ($p=0.012$). Estos datos sugieren que esta estrategia puede ser una posible alternativa de tratamiento en aquellos pacientes con edema macular a los que no se les pueda administrar corticoides por cualquier vía.

3.2. Sirolimus

Hace un año fue presentado en ARVO 2011 (presentación número 4.295) un ensayo clínico randomizado, abierto, fase I, sobre el uso de esta droga en forma subconjuntival e intravítrea, demostrando resultados prometedores de su uso en inflamaciones intraoculares del segmento posterior no infecciosas. No hubo datos de la misma en cuanto al efecto sobre el edema macular, pero la mejoría de la agudeza visual se observó en un 47% de los pacientes tratados.

c) AGENTES BIOLÓGICOS

1) Infliximab

En un estudio prospectivo no comparativo se evaluó el efecto sobre el edema macular uveítico en 14 ojos de diez pacientes que recibieron una dosis de 5 mg/

kg/dosis de infliximab endovenoso. En cinco de ellos la dosis se repitió al mes. El espesor macular promedio se redujo de 428 a 219 micras a dos meses del inicio ($p=0.00001$). En todos los casos, la mejoría anatómica y funcional se mantuvo por 6 meses. Este estudio, el único cuyo propósito fue evaluar el uso de esta droga para el tratamiento de esta complicación, mostró evidencia prometedora que requiere aún de confirmación mediante el desarrollo de ensayos clínicos destinados a medir su eficacia para esta indicación⁸.

2) Adalimumab

En un ensayo clínico no comparativo no aleatorizado, se evaluó la eficacia y seguridad del uso de adalimumab en el tratamiento de la uveítis autoinmune refractaria. Durante el mismo 19 pacientes fueron tratados con adalimumab 40 mg en forma subcutánea cada dos semanas. El 54% de los ojos con edema macular al inicio mostró su resolución completa al final del seguimiento³².

3) Anti TNF intravítreos

En un informe de serie de casos se presentaron los resultados de la aplicación intravítrea de infliximab en 10 ojos de siete pacientes con uveítis no infecciosas refractarias a tratamiento convencional. La agudeza visual en dichos pacientes tuvo una mejoría promedio estadísticamente significativa de 0.7 logMAR a las 4 semanas de la inyección. El espesor macular tuvo una disminución promedio estadísticamente significativa de 217 micras a las 4 semanas. Esto demostró una posible utilidad del infliximab intravítreo en el tratamiento del edema macular uveítico³³. Sin embargo, las evidencias de retinotoxicidad con la aplicación intravítrea ha llevado a llamar a una moratoria para su utilización hasta tener mayor evidencia acerca de su seguridad³⁴.

El uso del adalimumab intravítreo ha sido comunicado en una serie de casos con edema macular uveítico resistente al tratamiento con corticoides que mostró ausencia de eficacia para reducir el espesor central y la agudeza visual en estos pacientes³⁵.

4) Octreotide

Este análogo de la somatostatina fue usado por primera vez para esta indicación en una paciente de 52 años con un edema macular recalcitrante secundario a una uveítis intermedia bilateral, mostrando una mejoría parcial del mismo y un incremento de su agudeza visual³⁶. Posteriormente se reportó una serie de cinco pacientes (9 ojos) con edema macular uveítico de más

de 6 meses de evolución tratados con octreotide. En tres de ellos se rotó luego a una fórmula de octreotide de depósito (LAR). El seguimiento promedio de estos pacientes desde el inicio del tratamiento fue de 12.4 meses. El edema macular tuvo una recuperación completa o parcial en 7 de los 9 ojos con mejoría de la agudeza visual en dichos ojos³⁷. En una serie de 20 pacientes tratados con octreotide LAR en frecuencia mensual se observó una reducción del edema en un 70% de los enfermos. Tras su suspensión se observó una alta tasa de recurrencia del edema en forma inmediata en 27% de los pacientes, mientras que en 36% de los mismos el edema recurrió dentro de los 6 meses³⁸. Esto sugiere que si bien el tratamiento con esta droga podría ser de utilidad, requeriría de inyecciones repetidas para el control sostenido en el tiempo del edema.

5) Bevacizumab

En diferentes informes prospectivos y retrospectivos³⁹⁻⁴⁶ se ha estudiado el efecto del bevacizumab en el edema macular uveítico. Los resultados tras su aplicación fueron favorables en 5 de ellos, a excepción de tres reportes que mostraron ausencia de cambios significativos en el espesor central retinal^{40, 44-45}. En la mayoría de dichos informes también se señaló la necesidad de repetir las inyecciones para mantener el efecto logrado por el tratamiento sobre el edema macular^{41, 43-46}.

6) Acetazolamida

Un estudio retrospectivo que revisó los resultados de una serie de 45 pacientes (52 ojos) con edema macular uveítico mostró que el efecto de la acetazolamida a bajas dosis (500 mg diarios) y a largo plazo es beneficioso para el control del edema macular, particularmente en aquellos casos con la inflamación ocular controlada⁴⁷. De los 52 ojos, 28 (53.84%) mejoraron los signos angiográficos del edema macular y la agudeza visual. De aquellos 28 casos, en once se pudo reducir la dosis de la medicación a 125/250 mg diarios y en 12 se pudo suspender el tratamiento⁴⁷.

7) AINEs

7.1 Orales

La utilidad de los AINEs orales en el edema macular uveítico es limitada, siendo pobre o nulo su lugar en las estrategias de tratamiento de esta complicación de la inflamación intraocular⁴⁸.

7.2 Intravítreos

Se realizaron dos estudios piloto con AINEs intravítreos⁴⁹⁻⁵⁰. El primero de ellos fue con diclofenac intravítreo (500 microgramos/0.1 ml), mostrando una me-

yoría de la agudeza visual prominente sin cambios en el espesor macular. No se observaron en el mismo cambios electrofisiológicos que revelaran retinotoxicidad⁴⁹. El segundo, publicado recientemente, se realizó con quetorolac intravítreo (4 mg/0.1 ml). En cuatro de los 8 pacientes con edema macular uveítico se observó una mejoría transitoria de la agudeza visual y del espesor macular. No se observaron cambios en el campo visual ni en el electroretinograma. En ambos tratamientos aún se requieren de estudios ulteriores para evaluar con más detalle la seguridad y la eficacia para el tratamiento del edema macular y la inflamación intraocular.

Tratamiento quirúrgico

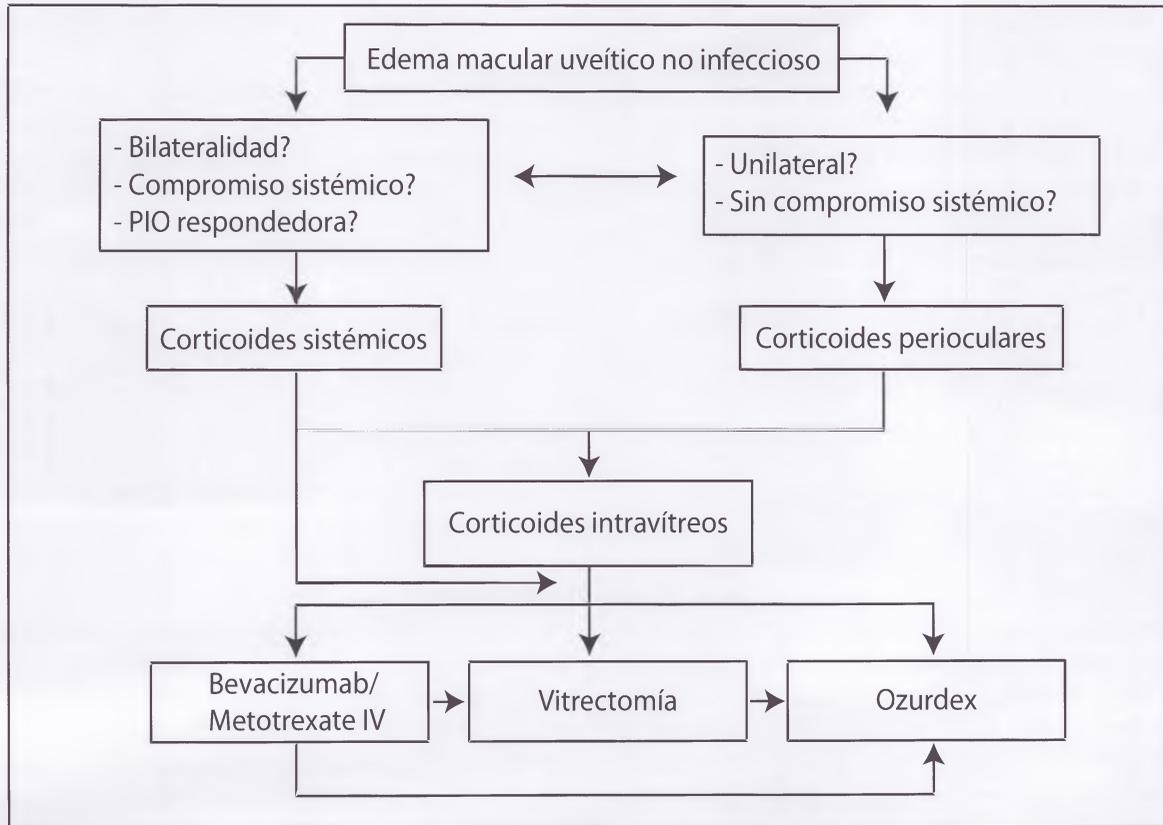
A) VITRECTOMÍA

Es conocido desde hace tiempo el efecto beneficioso de la vitrectomía en el curso de la inflamación de la uveítis intermedia. Una de sus consecuencias es la reducción del edema macular uveítico secundario a esta condición⁵¹⁻⁵³. En un estudio prospectivo, comparativo y randomizado, se evaluaron los resultados obtenidos para el control de la inflamación en la uveítis intermedia entre la vitrectomía y la terapia inmunomoduladora. El 82% de los pacientes vitrectomizados mostró resolución de la inflamación versus un 43% de los pacientes tratados con terapia inmunomoduladora. Ambos tratamientos mostraron resultados beneficiosos en el control del edema macular. Si bien la vitrectomía mostró en este estudio mejores resultados que la inmunoterapia en el control de la inflamación, aún se requieren de ensayos clínicos multicéntricos para confirmar y validar estadísticamente estas conclusiones⁵⁴.

Otras entidades en donde la vitrectomía mostró ser de beneficio en el manejo del edema macular son la sarcoidosis⁵⁵, las uveítis posteriores crónicas⁵⁶⁻⁵⁹, la enfermedad de Behcet⁶⁰ y las uveítis pediátricas⁶¹.

B) NUESTRO ESQUEMA DE TRATAMIENTO (CUADRO I)

En el edema macular uveítico, las dos estrategias de primera elección, tanto en el Hospital de Clínicas de Buenos Aires como en el Hospital Universitario Austral, incluyen a los corticoides orales (en el caso de bilateralidad, enfermedad sistémica inflamatoria asociada o paciente con respuesta hipertensiva a los corticoides) o los corticoides perioculares según la técnica de Nozik (en el caso de unilateralidad, ausencia de enfermedad sistémica, ausencia de antecedentes de respuesta hipertensiva a los corticoides). En los casos de uveítis intermedia asociamos la crioterapia de los



Cuadro I. Estrategia del tratamiento del edema macular uveítico.

bancos de nieve al tratamiento periorcular. Si el edema tiene un comportamiento crónico o recurrente, en ese caso se hace indicación de tratamiento inmunosupresor agregado a los corticoides orales. Si la respuesta es parcial o se considera falla de tratamiento (falta de mejoría con corticoides orales en altas dosis administrados por 4 semanas o falta de mejoría con tres dosis consecutivas de corticoides periorculares administrados cada dos semanas), se recurre entonces al uso de corticoides intravítreos. Si su administración está contraindicada o no logramos control completo del edema, adicionamos el uso de metotrexato intravítreo, bevacizumab intravítreo o posiblemente los implantes de liberación lenta de dexametasona (aún de aparición reciente en nuestro medio). Si el cuadro aún persiste o, sobretudo si se trata de una uveítis intermedia, recurrimos entonces a la vitrectomía. Si el edema volviese a recurrir tras la vitrectomía, sería razonable usar en esos casos los implantes de liberación lenta biodegradables de dexametasona, ya que las inyecciones intravítreas tendrían un *clearance*

más acelerado tras el procedimiento con una menor duración de su efecto.

Conclusiones

El edema macular, la causa más común de disminución de la agudeza visual permanente en la uveítis, es una complicación de difícil manejo para la cual han surgido múltiples estrategias de tratamiento en los últimos años. Muchas de estas estrategias han aportado algunas herramientas valiosas que nos permiten superar en algo los resultados de tiempos anteriores. Sin embargo, aún es necesario desarrollar nuevas drogas más eficaces y seguras, y evaluar con mayor precisión el alcance de los tratamientos de que se dispone para su adecuado manejo.

Referencias

1. Lardenoye CW, van Kooij B, Rothova A. Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 1446-9.

2. Okhravi N, Lightman S. Cystoid macular edema in uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2003; 11: 29-38.
3. Tran TH, de Smet MD, Bodaghi B, Fardeau C, Cassoux N, Lehoang P. Uveitic macular oedema: correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 922-7.
4. Markomichelakis NN *et al.* Patterns of macular edema in patients with uveitis: qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004; 111: 946-53.
5. Sivaprasad S, Ikeji F, Xing W, Lightman S. Tomographic assessment of therapeutic response to uveitic macular oedema. *Clin Exp Ophthalmol* 2007; 35: 719-23.
6. Markomichelakis NN *et al.* Course of macular edema in uveitis under medical treatment. *Ocul Immunol Inflamm* 2007; 15: 71-9.
7. Antcliff RJ *et al.* Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology* 2000; 107: 593-9.
8. Markomichelakis NN, Theodossiadis PG, Pantelia E, Papaefthimiou S, Theodossiadis GP, Sfikakis PP. Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 648-50.
9. Rothova, A. Inflammatory cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18: 487-92.
10. Fine HF, Baffi J, Reed GF, Csaky KG, Nussenblatt RB. Aqueous humor and plasma vascular endothelial growth factor in uveitis-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 794-6.
11. Lardenoye CW, Probst K, DeLint PJ, Rothova A. Photoreceptor function in eyes with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 4048-53.
12. Thorne JE, Daniel E, Jabs DA, Kedhar SR, Peters GB, Dunn JP. Smoking as a risk factor for cystoid macular edema complicating intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 841-6.
13. Venkatesh P, Abhas Z, Garg S, Vohra R. Prospective optical coherence tomographic evaluation of the efficacy of oral and posterior subtenon corticosteroids in patients with intermediate uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 59-67.
14. Gaudio PA. A review of evidence guiding the use of corticosteroids in the treatment of intraocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm* 2004; 12: 169-92.
15. Thomas ER, Wang J, Ege E, Madsen R, Hainsworth DP. Intravitreal triamcinolone acetonide concentration after subtenon injection. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 860-1.
16. Jabs DA *et al.* Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 492-513.
17. Kok H, Lau C, Maycock N, McCluskey P, Lightman S. Outcome of intravitreal triamcinolone in uveitis. *Ophthalmology* 2005; 112: 1916-21.
18. Nguyen QD, Callanan D, Dugel P, Godfrey DG, Goldstein DA, Wilensky JT. Treating chronic noninfectious posterior segment uveitis: the impact of cumulative damage. Proceedings of an expert panel roundtable discussion. *Retina*, 2006; Suppl: 1-16.
19. Williams GA *et al.* Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 1048-54.
20. Lowder C *et al.* Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 545-53.
21. Jaffe GJ *et al.* Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology* 2006; 113: 1020-7.
22. Palestine AG, Alter GJ, Chan CC, Nussenblatt RB. Laser interferometry and visual prognosis in uveitis. *Ophthalmology* 1985; 92: 1567-9.
23. Nussenblatt RB. Macular alterations secondary to intraocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 1986; 93: 984-8.
24. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Stevens G Jr, Mellow SD, Green SB. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 138-46.
25. Kacmaz RO *et al.* Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2010; 117: 576-584.
26. Neri P, Mariotti C, Cimino L, Mercanti L, Giovannini A. Long-term control of cystoid macular oedema in noninfectious uveitis with mycophenolate mofetil. *Int Ophthalmol* 2009; 29: 127-33.
27. Doycheva D, Zierhut M, Blumenstock G, Stuebiger N, Deuter C. Mycophenolate mofetil in the therapy of uveitic macular edema-long-term results. *Ocul Immunol Inflamm* 2012; 20: 203-11.
28. Fishburne BC, Wilson DJ, Rosenbaum JT, Neuwelt EA. Intravitreal methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1152-6.
29. Smith JR *et al.* Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system

lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology* 2002; 109: 1709-16.

30. Hardwig PW, Pulido JS, Erie JC, Baratz KH, Buettner H. Intraocular methotrexate in ocular diseases other than primary central nervous system lymphoma. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 883-5.

31. Taylor SR, Habot-Wilner Z, Pacheco P, Lightman SL. Intraocular methotrexate in the treatment of uveitis and uveitic cystoid macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116: 797-801.

32. Diaz-Llopis M *et al.* Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008; 24: 351-61.

33. Farvardin M, Afarid M, Mehryar M, Hosseini H. Intravitreal infliximab for the treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *Retina* 2010; 30: 1530-5.

34. Pulido JS, Pulido JE, Michet CJ, Vile RG. More questions than answers: a call for a moratorium on the use of intravitreal infliximab outside of a well-designed trial. *Retina* 2010; 30: 1-5.

35. Androudi S, Tsironi E, Kalogeropoulos C, Theodoridou A, Brazitikos P. Intravitreal adalimumab for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology* 2010; 117: 1612-6.

36. Papadaki T, Zacharopoulos I, Iaccheri B, Fiore T, Foster CS. Somatostatin for uveitic cystoid macular edema (CME). *Ocul Immunol Inflamm* 2005; 13: 469-70.

37. Kafkala C, Choi JY, Choopong P, Foster CS. Octreotide as a treatment for uveitic cystoid macular edema. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1353-5.

38. Missotten T *et al.* Octreotide long-acting repeatable for the treatment of chronic macular edema in uveitis. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 838-843.

39. Cordero Coma M, Sobrin L, Onal S, Christen W, Foster CS. Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114: 1574-9.

40. Ziemssen F, Deuter CM, Stuebiger N, Zierhut M. Weak transient response of chronic uveitic macular edema to intravitreal bevacizumab (Avastin). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 917-8.

41. Mackensen F, Heinz C, Becker MD, Heiligenhaus A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as a treatment for refractory macular edema in patients with uveitis: a pilot study. *Retina* 2008; 28: 41-5.

42. Al-Dhibi H, Khan AO. Bilateral response following unilateral intravitreal bevacizumab injection in a child with uveitic cystoid macular edema. *J AAPOS* 2009; 13: 400-2.

43. Cervantes-Castaneda RA *et al.* Intravitreal bevacizumab in refractory uveitic macular edema: one-year follow-up. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19: 622-9.

44. Lott MN, Schiffman JC, Davis JL. Bevacizumab in inflammatory eye disease. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 711-717.

45. Mirshahi A, Namavari A, Djalilian A, Moharamzad Y, Chams H. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for the treatment of cystoid macular edema in Behcet disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2009; 17: 59-64.

46. Weiss K *et al.* Intravitreal VEGF levels in uveitis patients and treatment of uveitic macular oedema with intravitreal bevacizumab. *Eye (Lond)*, 2009; 23: 1812-8.

47. Schilling H, Heiligenhaus A, Laube T, Bornfeld N, Jurklics B. Long-term effect of acetazolamide treatment of patients with uveitic chronic cystoid macular edema is limited by persisting inflammation. *Retina* 2005; 25: 182-8.

48. van Kooij B, De Boer J, Ten Dam N, Fijnheer R, Rothova A. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on inflammatory cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 563-4.

49. Soheilian M, Karimi S, Ramezani A, Peyman GA. Pilot study of intravitreal injection of diclofenac for treatment of macular edema of various etiologies. *Retina* 2010; 30: 509-15.

50. Kim SJ, Doherty TJ, Cherney EF. Intravitreal ketorolac for chronic uveitis and macular edema: a pilot study. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 456-60.

51. Heiligenhaus A, Bornfeld N, Wessing A. Long-term results of pars plana vitrectomy in the management of intermediate uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 1996; 7: 77-9.

52. Stavrou P, Baltatzis S, Letko E, Samson CM, Christen W, Foster CS. Pars plana vitrectomy in patients with intermediate uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2001; 9: 141-51.

53. Wiechens B, Nolle B, Reichelt JA. Pars-plana vitrectomy in cystoid macular edema associated with intermediate uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 474-81.

54. Quinones K, Choi JY, Yilmaz T, Kafkala C, Letko E, Foster CS. Pars plana vitrectomy versus immunomodulatory therapy for intermediate uveitis: a prospective, randomized pilot study. *Ocul Immunol Inflamm* 2010; 18: 411-7.

55. Kiryu J, Kita M, Tanabe T, Yamashiro K, Miyamoto N, Ieki Y. Pars plana vitrectomy for cystoid macular edema secondary to sarcoid uveitis. *Ophthalmology* 2001; 108: 1140-4.

56. Verbraeken H. Therapeutic pars plana vitrectomy for chronic uveitis: a retrospective study of the long-term results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 288-93.
57. Scott RA, Haynes RJ, Orr GM, Cooling RJ, Pavesio CE, Charteris DG. Vitreous surgery in the management of chronic endogenous posterior uveitis. *Eye (Lond)* 2003; 17: 221-7.
58. Wiechens B, Reichelt JA, Urbat C, Nölle B. Pars-plana-Vitrektomie bei zystoidem Makulaodem bei verschiedenen Formen der chronischen Uveitis [Vitrektomía por pars plana en edema macular cistoideo de diferentes formas de uveítis crónica]. *Ophthalmologe* 2003; 100: 33-43.
59. Tranos P, Scott R, Zambarakji H, Ayliffe W, Pavesio C, Charteris DG. The effect of pars plana vitrectomy on cystoid macular oedema associated with chronic uveitis: a randomised, controlled pilot study. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1107-10.
60. Sullu Y, Aloraiby H, Beden U, Erkan D. Pars plana vitrectomy for ocular complications of Behcet's disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 292-297.
61. Garweg JG, Becker M, Lommatzsch A, Bartz-Schmidt KU. Vitrektomie bei Uveitis im Kindes- und Jugendalter [Actualización sobre vitreotomía para uveítis pediátrica]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2007; 224: 538-42.