

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SERV

12 | Manejo del edema macular uveítico

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SERV

12 | Manejo del edema macular uveítico

Coordinadores

Marta S. Figueroa

Vissum Madrid
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Universidad de Alcalá de Henares

Alfredo Adán Civera

Instituto de Oftalmología, Hospital Clinic de
Barcelona
Universidad de Barcelona

Autores

Manuel Díaz Llopis

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario y
Politécnico La Fe. Valencia.
Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.

Roberto Gallego Pinazo

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario y
Politécnico La Fe. Valencia

Alejandro Fonollosa

Unidad de Uveítis, Sección de Retina, Hospital
Universitario Cruces, Bilbao
Instituto Oftalmológico Bilbao

Marta S. Figueroa

Vissum Madrid
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Universidad de Alcalá de Henares

Esther Ciancas

Hospital Universitario Ramón y Cajal
Vissum Madrid

Alfredo Adán Civera

Instituto de Oftalmología, Hospital Clinic de
Barcelona
Universidad de Barcelona

Revisores

J. Fernando Arévalo

Retina Division. Wilmer Eye Institute. Johns Hopkins
University School of medicine. Baltimore, USA.
Adjunct Professor of Ophthalmology Wilmer Eye
Institute.
King Khaled Eye Specialist Hospital. Riyadh,
Kingdom of Saudi Arabia
Executive Vice-President of the Panamerican
Association of Ophthalmology (PAAO)

Cristobal Couto

Cátedra de Oftalmología , Universidad de Buenos
Aires
Departamento de Uveitis, Hospital de Clínicas
Universidad de Buenos Aires

José Luis Olea Vallejo

Hospital Son Espases, Palma de Mallorca.

Miguel Cordero-Coma

Unidad de Uveítis, Servicio de Oftalmología,
Complejo Asistencial Universitario de León

Patrocinado por:



Fecha de publicación: Marzo 2013

Este documento debe ser citado como: Guía de
manejo del edema macular uveítico "Guías de
Práctica Clínica de la SERV". Disponible en
www.serv.es

Copyright © 2012, Sociedad Española
de Retina y Vítreo.

D.L.: C-133-2013

ISBN: 978-84-616-3055-4

Maquetación e impresión: CF Comunicación

Índice de contenidos



Objetivos de la Guía _____ 4

Uveítis más frecuentes asociadas a edema macular _____ 8

Diagnóstico y evaluación del edema macular _____ 15

- Clínica
- Biomicroscopia
- Tomografía de coherencia óptica
- Angiografía fluoresceínica
- Autofluorescencia

Tratamiento médico del edema macular uveítico _____ 21

- Tratamientos locales
 - Antiinflamatorios
 - a. AINEs
 - b. Corticoides
 - Antiangiogénicos
 - Inmunosupresores intravítreos
- Tratamientos sistémicos
 - Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica
 - Análogos de la somatostatina
 - Corticoides
 - Inmunosupresores/biológicos

Tratamiento quirúrgico del edema macular uveítico _____ 32

- Indicaciones de la vitrectomía
- Técnicas quirúrgicas



Objetivos de la Guía



Recoger y actualizar la experiencia acumulada hasta la fecha, de todos aquellos profesionales que se han dedicado a estudiar y tratar el edema macular uveítico (EMU), para que sirva de orientación a todo el que pueda precisarla, es el objetivo primordial de esta guía clínica.

Como en todas las guías, se sugieren unas líneas de actuación tanto en el diagnóstico como en las diferentes opciones terapéuticas, lo cual no quiere decir que éstas hayan de ser de cumplimiento obligado, o que las actuaciones recomendadas sean las mejores en todos los casos. En última instancia será el médico el que, teniendo en cuenta su propia experiencia, la experiencia de otros profesionales, recogida en la guía clínica, y la situación particular del paciente, decida cuál ha de ser la mejor actuación en cada caso.

Niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones

En los programas de actividades preventivas y en las guías de práctica clínica se ofrecen una serie de recomendaciones para la realización o no de determinadas intervenciones. Estas recomendaciones se basan en una valoración crítica de la literatura científica. Existen muchos tipos diferentes de diseño de estudios: meta-análisis, ensayos clínicos aleatorios, cohortes, casos- controles, series de casos sin grupo control, estudios descriptivos... No todos los diseños tienen el mismo poder para recomendar o no una determinada intervención; existe una gradación. Los diferentes tipos de estudios se pueden clasificar según la calidad de evidencia que ofrecen. Se ofrece a continuación una clasificación de los niveles de evidencia

Niveles de evidencia	
Grado I	Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo clínico randomizado y controlado bien diseñado
Grado II - 1	Evidencia obtenida a partir de ensayos clínicos no randomizados y bien diseñados
Grado II - 2	Evidencia obtenida a partir de estudios de cohortes (2a: prospectivo y 2b: retrospectivo).
Grado II - 3	Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin grupo control. Incluye resultados "dramáticos" producidos por experimentos no controlados (p. Ej. Penicilina en los años 40).
Grado III	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

En la siguiente tabla se muestra cuál es la relación entre la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación de una determinada práctica o intervención según el U.S. Preventive Task Force.

Fuerza de la recomendación	Niveles de evidencia
A: Existe adecuada evidencia científica para adoptar una práctica.	I, II- 1
B: Existe cierta evidencia para recomendar la práctica	II- 1, II- 2
C: Hay insuficiente evidencia para recomendar o no recomendar la práctica	III
D: Existe cierta evidencia para no recomendar la práctica	II- 1, II- 2
E: Existe adecuada evidencia científica para no adoptar la práctica	I, II- 1

Clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones del Centre of Evidence Based Medicine de Oxford.



Lista de abreviaturas



AFF:	Autofluorescencia
AFG:	Angiografía fluoresceínica
AV:	Agudeza visual
CMV:	Citomegalovirus
EMU:	Edema macular uveítico
OCT:	Tomografía de coherencia óptica
ORL:	Otorrinolaringólogo
SNC:	Sistema nervioso central
VIH:	Virus de inmunodeficiencia humana

Declaración de conflicto de intereses de los participantes



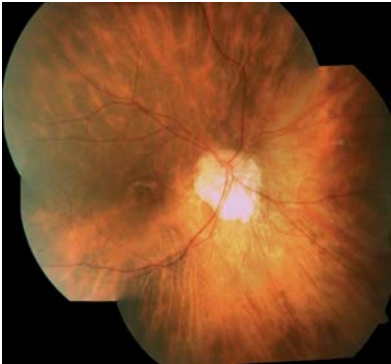
Los diferentes participantes que han colaborado en la elaboración de esta guía clínica, declaran no tener intereses comerciales en ninguno de los productos ni equipos tecnológicos que se mencionan en la misma.

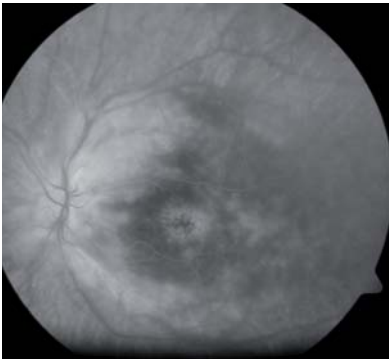


Uveítis más frecuentes asociadas a edema macular

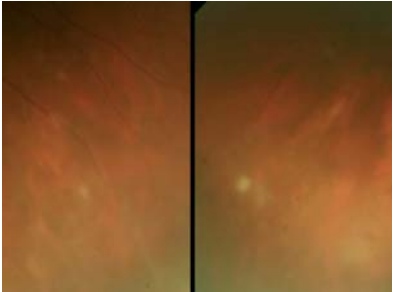
Manuel Díaz-Llopis, Roberto Gallego-Pinazo

Uveítis inmunes más frecuentemente asociadas a edema macular.

Entidad	Coriorretinopatía en perdigonada (Birdshot)	
Características clínicas	• 40-60 años • Lesiones ovaladas cremosas en retina peripapilar nasal • Vasculitis de polo posterior • Positividad HLA-A29 en 95% casos	
Escalones de tratamiento	• Corticoides (Inicio 1-1.5mg/kg/día y pauta descendente vo) + Micofenolato sódico (360mg/12h vo) / Ciclosporina (3-5mg/kg/día vo) • Adalimumab (40 mg cada 2 semanas im)	

Entidad	Vasculitis retiniana primaria	
Características clínicas	• 20-40 años • Vitritis leve-moderada • Envainamiento vascular • [Neovascularización retiniana]	
Escalones de tratamiento	• Corticoides (Inicio 1-1.5mg/kg/día y pauta descendente vo) + Ciclosporina (3-5mg/kg/día vo) • Micofenolato (360mg/12h vo) • Adalimumab (40 mg cada 2 semanas im) • [Panretinofotocoagulación]	

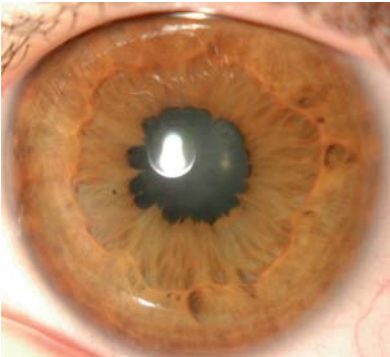


Entidad	Uveitis intermedia primaria	
Características clínicas	• 5-30 años • Vitritis moderada-severa con bolas y bancos de nieve • Vasculitis retiniana • Glaucoma y cataratas	
Escalones de tratamiento	• Corticoides (Inicio 1-1.5mg/kg/día y pauta descendente vo) • Ciclosporina (3-5mg/kg/día vo)/ Micofenolato (360mg/12h vo) • Adalimumab (40 mg cada 2 semanas im) • Vitrectomía	

Entidad	Enfermedad de Behçet	
Características clínicas	• 25-35 años • Aftas orales y genitales recurrentes, artritis y lesiones cutáneas • Uveitis anterior con hipopion • Vitritis moderada-severa y vasculitis –ocasionalmente tromboflebitis- • Positividad HLA-B51 en 50% de los pacientes	
Escalones de tratamiento	• Corticoides (Inicio 1-1.5mg/kg/día y pauta descendente vo) + Ciclosporina (3-5mg/kg/día vo) • Metotrexato(7.5-25mg/semana vo/im) / Micofenolato(360mg/12h vo) • Adalimumab (40 mg cada 2 semanas im) • Interferón alpha-2A (3MUI 14 días seguido de 3MUI 3 veces por semana sc)	

Entidad	Esclerosis múltiple	
Características clínicas	• Mujeres de 20-50 años • Uveitis intermedia con periflebitis retiniana • [Edema macular quístico reversible por fingolimod]	
Escalones de tratamiento	• Corticoides(Inicio 1-1.5mg/kg/día y pauta descendente iv/vo) • Interferón beta-1A • [Retirar fingolimod]	

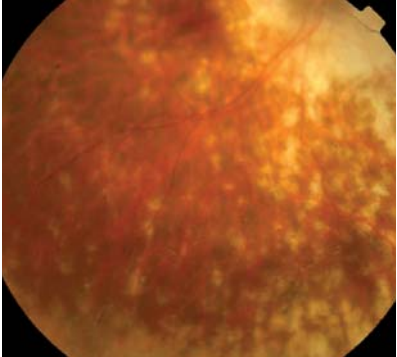


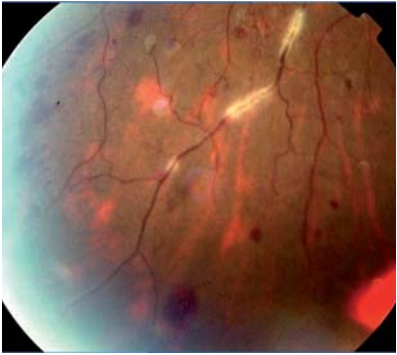
Entidad	Espondiloartropatías	
Características clínicas	• Varones de 20-50 años • Uveítis anterior sinequante recurrente unilateral • HLA-B27	
Escalones de tratamiento	• AINES (Salazopirina 2-3g/d) • Corticoides (Inicio 1-1.5mg/kg/día y pauta descendente vo) • ENF. SISTÉMICA INACTIVA: Metotrexato (7.5-25mg/ semana im/vo) • ENF. SISTÉMICA ACTIVA: Adalimumab (40 mg cada 2 semanas im)	

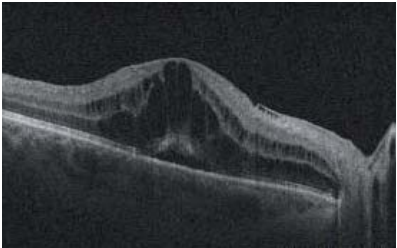
Entidad	Enfermedad de Vogt Koyanagi Harada	
Características clínicas	• Mujeres de raza pigmentada de 20-50 años • Panuveítis granulomatosa bilateral • Afectación SNC, ORL y tegumentos • Desprendimientos serosos múltiples de retina incluyendo mácula -siempre presentes-	
Escalones de tratamiento	• Megadosis de corticoides inicialmente (1g/día durante 3 días iv o vo) • Corticoides orales en pauta descendente + Micofenolato (360mg/12h vo) o Ciclosporina (3-5mg/kg/día vo) • Adalimumab (40 mg cada 2 semanas im) • Rituximab (1g/2 semanas iv)	

Entidad	Escleritis posterior	
Características clínicas	• Dolor ocular moderado-intenso • Desprendimientos serosos de polo posterior	
Escalones de tratamiento	• Corticoides (Inicio 1-1.5mg/kg/día y pauta descendente vo) + Indometacina (200mg/12h vo) u otros AINES • Micofenolato (360mg/12h vo) • Ciclofosfamida (20-100mg/día vo o im) • Adalimumab (40 mg cada 2 semanas im) • Rituximab (1g/2 semanas iv)	



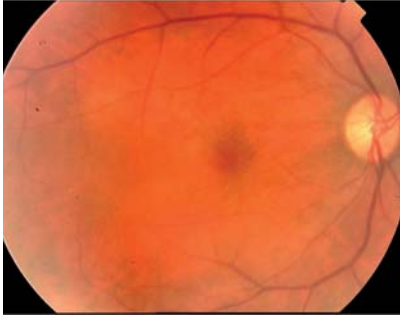
Entidad	Oftalmía simpática	
Características clínicas	• Traumatismo penetrante o cirugía intraocular previos • Panuveítis granulomatosa • Desprendimientos serosos múltiples de retina • Coriorretinitis multifocal periférica -pseudonódulos de Dalen-Fuchs- • Positividad HLA-A11	
Escalones de tratamiento	• Corticoides (Inicio 1-1.5mg/kg/día y pauta descendente vo) + Ciclosporina (3-5mg/kg/día vo) • Micofenolato (360mg/12h vo) • Adalimumab (40 mg cada 2 semanas im)	

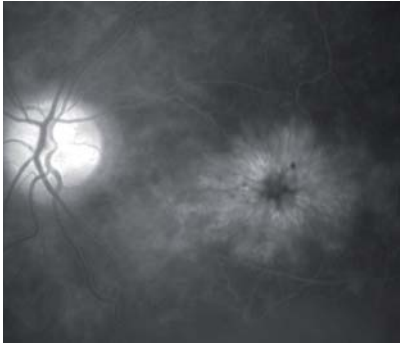
Entidad	Sarcoidosis	
Características clínicas	• Raza negra (USA); Caucásicas (España) • Uveítis anterior granulomatosa • Periflebitis en “cera de vela”	
Escalones de tratamiento	• Corticoides (Inicio 1-1.5mg/kg/día y pauta descendente vo) • Metotrexato (7.5-25mg/semana vo/im) o Micofenolato (360mg/12h vo) o Azatioprina (50-100mg/día vo) • Adalimumab (40 mg cada 2 semanas im)	

Entidad	Artritis idiopática Juvenil	
Características clínicas	• Menores de 16 años • Causa más frecuente de uveítis en niños • Uveítis anterior crónica no granulomatosa	
Escalones de tratamiento	• Metotrexato (hasta 1mg/kg/semana im/vo) • Adalimumab (40 mg cada 2 semanas im)	



12 | Manejo del edema macular uveítico

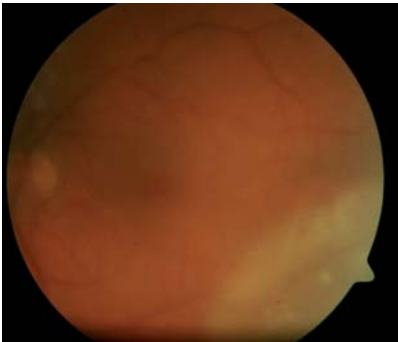
Entidad	Uveítis de recuperación inmune	
Características clínicas	• Pacientes VIH con infección latente por CMV. • Aumento del número de linfocitos T CD4 desde menos de 50/ml a más de 100/ml • Vitritis leve-moderada	
Escalones de tratamiento	• Corticoides (Inicio 1-1.5mg/kg/día y pauta descendente vo)	

Entidad	Fármacos	
Características clínicas	• Latanoprost • Bifosfonatos • Rosiglitazona	
Escalones de tratamiento	• Retirar el fármaco	

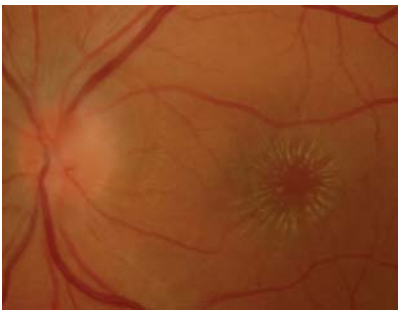
vo: vía oral; im: intramuscular; iv: intravenoso; MUI: millones de unidades internacionales; sc: subcutáneo;
AINE: antiinflamatorio no esteroideo



Uveítis infecciosas más frecuentemente asociadas a edema macular.

Entidad	Sífilis (<i>Treponema pallidum</i>)	
Características clínicas	• Vitritis de intensidad variable • Multitud de posibles formas de presentación - Epiteliopatía retiniana - Coriorretinitis multifocal con siembre vítrea - Granuloma coroideo - Uveitis anterior fibrinoide	
Escalones de tratamiento	• Penicilina G (pauta de neurosífilis: 3-4MUI /4h iv durante 10-14 días)	

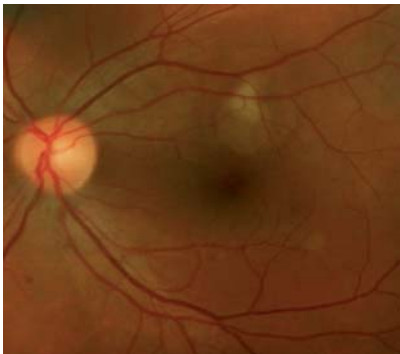
Entidad	Borreliosis (<i>Borellia burgdorferi</i>)	
Características clínicas	• Picadura de garrapata (50%) • Neurorretinitis -edema de papila y exudación lipídica en estrella macular-	
Escalones de tratamiento	• Doxiciclina (200 mg/día durante 4 días, seguido de 100 mg/día 6-7 días vo) • Ceftriaxona (1-2g/día iv durante 14 días)	

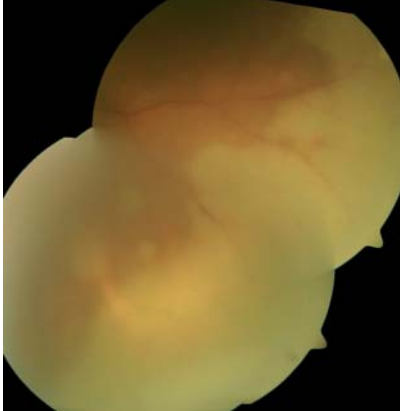
Entidad	Bartonelosis (<i>Bartonella henselae</i>)	
Características clínicas	• Arañazo de gato (50%) • Neurorretinitis -edema de papila y exudación lipídica en estrella macular-	
Escalones de tratamiento	• Doxiciclina (200mg/día durante 4 días, seguido de 100 mg/día durante 6-7 días vo) • Ceftriaxona (1-2g/día iv durante 14 días)	



12 | Manejo del edema macular uveítico

Entidad	Toxoplasmosis macular (<i>Toxoplasma gondii</i>)	
Características clínicas	• Vitritis moderada-intensa • Retinitis focal blanquecina-grisácea • Probable coexistencia de otra lesión satélite, con centro blanquecino y bordes pigmentos –cicatriz previa–	
Escalones de tratamiento	• Clásica: Sulfadiazina (carga: 2g/6h y posteriormente 1g/6h) + pirimetamina (carga 200mg/24h y posteriormente 25mg/24h) + ácido fólico (10mg/48h). • Cotrimoxazol (Sulfametoxazol 800mg y Trimetoprim 160mg cada 12h vo) • Clindamicina (1mg/0.1ml) + dexametasona (0.4mg/0.1ml) intravítreas • Corticoides orales (0,5-1mg/kg/24h)	

Entidad	Tuberculosis ocular (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	
Características clínicas	• Coroiditis multifocal blanca-amarillenta • Tuberculoma coroideo • Vasculitis retiniana asociada –hemorrágica– • Coroiditis serpiginosa-like	
Escalones de tratamiento	• Isoniazida (5 mg/kg/día, hasta 300 mg) • +Rifampicina (10 mg/kg/día, hasta 600 mg) • +Pirazinamida (30 mg/kg/día, hasta 2000 mg) • +Etambutol (15-25 mg/kg)	

Entidad	Necrosis retiniana aguda (<i>Herpes viridae spp</i>)	
Características clínicas	• Vitritis de intensidad variable • Parches blanquecinos periféricos confluentes con extensión circunferencial 360° • Vasculitis arterial	
Escalones de tratamiento	• Aciclovir (10mg/kg/día iv durante 15 días, seguida de 800mg/5 veces/día vo durante 6 semanas) • Alternativa: valaciclovir + Foscarnet intravítreo (2.4mg/0.1ml) • Panretinofotocoagulación • Vitrectomía	

Diagnóstico y evaluación del edema macular uveítico

Alejandro Fonollosa

Manifestaciones clínicas:

Los pacientes con edema macular uveítico (EMU) refieren en general “visión borrosa” o “mala visión”. La prueba de función visual que se emplea en la práctica clínica para traducir estos síntomas en una medición objetiva es la Agudeza Visual lejana (AV). Otras pruebas de función visual como la sensibilidad al contraste, la velocidad de lectura y la agudeza visual de cerca se alterarían más que la AV lejana, según algunas publicaciones, y deberían ser parámetros importantes a evaluar al menos en el contexto de ensayos clínicos.¹

Otros síntomas de maculopatía como la metamorfopsia o la micropsia también

son expresados por los pacientes con EMU en algunas ocasiones.

La exploración funduscópica del polo posterior, siempre que no exista una vitritis densa asociada, permite observar signos de edema macular como engrosamiento retiniano, desprendimiento neurosensorial o la presencia de quistes intrarretinianos. Así mismo, muestra otros signos acompañantes que nos pueden ayudar en la valoración diagnóstica, como la exudación lipídica en forma de estrella o hemiestrella macular en el caso de las neurorretinitis (Figura 1) o focos de toxoplasmosis adyacentes (Figura 2). La exploración biomicroscópica con las lentes de contacto es imprescindible para la visualización con detalle del polo posterior.

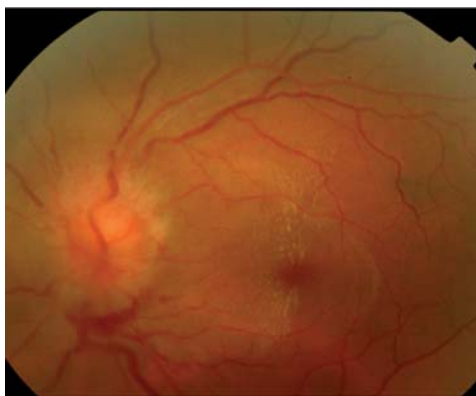


Figura 1. Edema macular con hemiestrella y papilitis en un caso de neurorretinitis.



Figura 2. Edema macular con foco de toxoplasmosis activa.

Tomografía de coherencia óptica:

El diagnóstico del edema macular en uveítis implica diagnosticar la causa de la pérdida de agudeza visual del paciente, diagnosticar una complicación grave con posible repercusión de la función visual a largo plazo y a menudo constatar que la enfermedad inflamatoria intraocular no está siendo bien controlada con el tratamiento. Por todo esto debemos ser insistentes en descartar la presencia del edema macular en la exploración de los pacientes con uveítis. Como se ha mencionado anteriormente, la funduscopia permite observar el edema macular pero es obvio que se trata de una exploración, aunque necesaria, claramente insuficiente. La tomografía de coherencia óptica (OCT) es la técnica de imagen fundamental para el diagnóstico del EMU: es una técnica no invasiva, rápida de realizar, fácil de interpretar, permite medir el grosor de la mácula, monitorizar los cambios a lo largo del tiempo y diagnosticar membranas epirretinianas. Los nuevos tomógrafos de dominio espectral permiten hacer valoraciones cualitativas estructurales con gran precisión y además proporcionan imágenes de mejor calidad de la mácula en presencia de opacidades vítreas. (Figuras 3 y 4). Gupta y colaboradores² compararon los hallazgos de OCT de dominio temporal con los de OCT de dominio espectral en 30 pacientes (51 ojos) con uveítis. El de dominio espectral mostró patología en un 47% de los ojos frente a un 29.4% del de dominio temporal (Nivel de evidencia III). También hay que señalar que los tomógrafos de dominio temporal miden el grosor de la mácula desde la membrana limitante interna hasta la segunda banda hiperreflectiva. Sin embargo los de dominio es-

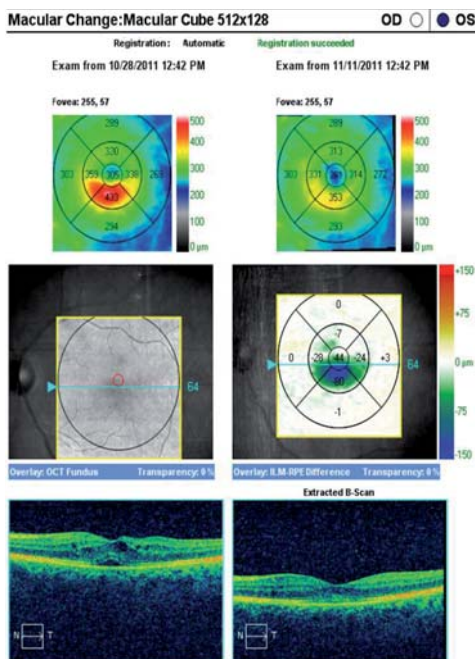


Figura 3. Análisis comparativo de grosor macular en un paciente con edema macular uveítico antes y después de tratamiento con prednisona oral.

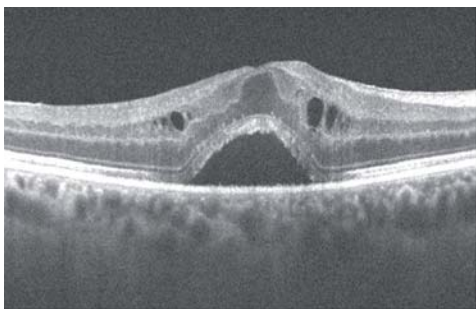


Figura 4. OCT de un caso de edema macular uveítico. Los tomógrafos de dominio espectral muestran con gran detalle alteraciones de la microestructura retiniana.

pectral utilizan el mismo límite interno pero como límite externo utilizan bien el borde anterior (Cirrus, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA) o bien el posterior (Spectralis, Heidelberg Enginee-



ring, Inc., Heidelberg, Germany) del epitelio pigmentario de la retina. Este es un dato muy importante a la hora de comparar los resultados de diferentes modelos de OCT.

El análisis de la información que aporta la OCT se ha empleado para establecer correlaciones funcionales y factores pronóstico. Markomichelakis y colaboradores³ describieron en una serie de 84 ojos de 60 pacientes 3 patrones estructurales de OCT: quístico, difuso y desprendimiento neurosensorial. El más frecuente fue el difuso (54.8% de los ojos), seguido del quístico (25%), el mixto quístico con desprendimiento (14.3%) y el mixto difuso con desprendimiento (5.9%). La agudeza visual se correlacionaba negativamente con el aumento de grosor macular, con el patrón quístico y el patrón desprendimiento neurosensorial (Nivel de evidencia III). Tran y colaboradores⁴ hallaron los mismos patrones en su serie de 129 ojos de 90 pacientes pero el más frecuente fue el quístico (50.8%) seguido del difuso (37.5%). El patrón que mejor se correlacionaba con la AV era el quístico sin desprendimiento neurosensorial. En relación al pronóstico funcional observaron que el porcentaje de pacientes que mejoraba su visión era mayor en el grupo con edema macular quístico y en el grupo con desprendimiento neurosensorial sin engrosamiento retiniano asociado (Nivel de evidencia III). Ossewaarde-van Norel J y colaboradores⁵ valoraron el efecto sobre la agudeza visual del desprendimiento seroso subfoveal en pacientes con EMU comparándolo con pacientes con EMU pero sin desprendimiento. Los pacientes con desprendimiento tenían uveítis y edema macular de menor tiempo de evolución y

una peor AV. La altura del desprendimiento seroso se correlacionó negativamente con la AV. La mejoría de AV fue mayor en el primer grupo de pacientes a los 3 meses (Nivel de evidencia III).

El análisis microestructural de la retina externa también podría aportar información muy valiosa desde el punto de vista de la valoración del pronóstico y correlación funcional. Los estudios publicados al respecto son en su mayoría sobre edema macular diabético y oclusiones venosas pero probablemente sus resultados se pueden aplicar al EMU. Según estas publicaciones la integridad de la segunda banda hiperreflectiva, que corresponde al elipsoide de los segmentos internos de los fotorreceptores, según Spaide⁶, y la membrana limitante externa, serían datos importantes a la hora de valorar correlación y pronóstico funcional.^{7,8,9}

Hay que señalar que si bien la OCT es la técnica que se emplea rutinariamente en el seguimiento del edema macular, no deja de ser una técnica que valora morfología y no función macular. En este sentido, técnicas diagnósticas como la microperimetría¹⁰ o el electroretinograma multifocal¹¹ aportarían información objetiva sobre función visual muy valiosa. Lamentablemente el uso de estas técnicas no está extendido al menos en el contexto de la práctica clínica habitual.

Finalmente la OCT objetiva de forma clara la atrofia macular, que se desarrolla como complicación de edemas maculares de muy larga evolución o por vasculitis isquemizantes maculares.¹²



Angiografía fluoresceínica:

La OCT ha desplazado casi totalmente a la angiografía fluoresceínica (AGF) en el diagnóstico y el seguimiento del EMU. Los signos angiográficos consisten en una hiperfluorescencia perifoveal por fuga que puede adquirir un aspecto petaloide por acumulación del colorante en espacios quísticos (Figura 5). Hoy en día, las indicaciones de esta técnica de imagen en la valoración del EMU serían la valoración de isquemia macular o vasculitis asociados al edema macular.(Figura 6).

Hay que señalar que existen discrepancias entre la OCT y la AGF a la hora de diagnosticar el EMU. Entre un 13 y un 46 % de los casos según los estudios presentarán alteraciones en una técnica de imagen y no en la otra ^{4,13} (Nivel de evidencia III). La presencia de alteraciones en la AGF y no en la OCT podría explicarse por los siguientes factores: muchos estudios se han realizado con OCT de dominio temporal, la cual ofrece imágenes de menor resolución que podrían no detectar la

presencia de pequeños quistes intraretinianos. Otro factor podría ser que la fuga perifoveal se produzca en casos muy crónicos con retinas atróficas que no muestren un incremento de grosor en la OCT. Un dato que apoya esta hipótesis es el que aporta Ossewaarde -van Norel J y colaboradores¹³ en una reciente publicación. Estos autores hallaron discrepancias en el 50% de sus pacientes con enfermedad de Birdshot, pacientes que presentaban una alta frecuencia de atrofia macular (Nivel de evidencia III).

La presencia de alteraciones en la OCT y no en la AGF podría explicarse por la existencia de fluido acumulado por brotes previos sin que haya en ese momento fuga a través de las barreras hematorretinianas. Aunque, como se ha mencionado, la OCT ha desplazado a la AGF en el diagnóstico del EMU en un gran número de casos ambas técnicas son complementarias y pueden poner de manifiesto diferentes aspectos de la patogenia del edema macular que pueden tener influencia en la toma de decisiones terapéuticas.



Figura 5. Angiografía fluoresceínica de edema macular uveítico

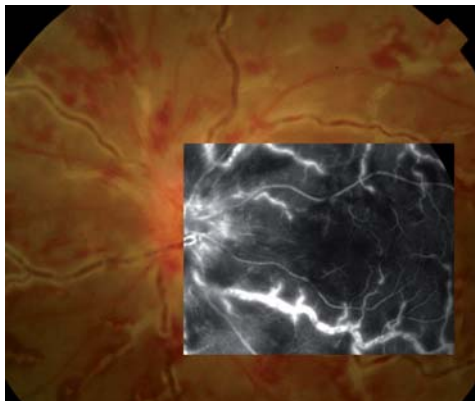


Figura 6. Retinografía y angiografía fluoresceínica de un caso de vasculitis secundaria a enfermedad de Wegener. Se observa importante isquemia macular.



Autofluorescencia:

La autofluorescencia del fondo ocular (AFF) también se ha empleado en la valoración del EMU. Roesel y colaboradores¹⁴ realizaron AFF y OCT espectral en 53 ojos de 31 pacientes con EMU. Encontraron hiperautofluorescencia foveal en un 59% de los ojos. Las alteraciones de la segunda banda hiperreflectiva se correlacionaron con mala AV y alteraciones en la AFF (Nivel de evidencia III) . Según los autores, la hiperautofluorescencia foveal puede deberse a diversos mecanismos: desplazamiento de los pigmentos maculares por los quistes que elimina el efecto pantalla que los pigmentos ejercen sobre la lipofusina subfoveal, incremento de lipofusina en el epitelio pigmentario de la retina o incremento de fluoróforos en fluidos intra o subretinianos. La AFF es inferior al OCT y a la AGF para detectar edema macular. Probablemente su utilidad se centre en un futuro en valorar factores pronóstico de función visual.

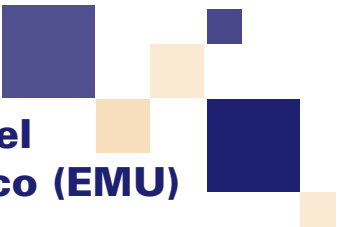
Conclusiones:

El diagnóstico del edema macular es fundamental en el manejo de los pacientes con uveítis. Actualmente la OCT es la técnica diagnóstica de elección del EMU y la posibilidad de monitorización de los grosores a lo largo del tiempo es una de las propiedades más útiles de esta técnica de imagen. Del análisis de las características morfológicas del edema y de la microestructura de la retina se pueden desprender factores pronóstico y funcionales. La AGF y la AFF son técnicas que aportan información complementaria y tienen su papel en determinados pacientes.



Bibliografía

1. Rothova A. Inflammatory cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18: 487-492.
2. Gupta V, Gupta P, Singh R, Dogra MR, Gupta A. Spectral-Domain Cirrus High-Definition Optical Coherence Tomography is better than Time-Domain Stratus Optical Coherence Tomography for evaluation of macular pathologic features in uveitis. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 1018-1022.
3. Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantella E, Peponis V, Patelis A, Theodossiadis P, Theodossiadis G. Patterns of macular edema in patients with uveitis: qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004; 111: 946-953.
4. 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: 922-927.
5. Ossewaarde-van Norel J, Berg EM, Sijsens KM, Rothova A. Subfoveal serous retinal detachment in patients with uveitic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 158-162.
6. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography. Literature review and model. *Retina* 2011; 31: 1609-1619.
7. Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250:61-70.
8. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina* 2010; 30: 774-780.
9. Ota M, Tsujikawa A, Kita M, Miyamoto K, Sakamoto A, Yamaike N, Kotera Y, Yoshimura N. Integrity of foveal photoreceptor layer in central retinal vein occlusion. *Retina* 2008; 28: 1502-1508.
10. Roesel M, Heimes B, Heinz C, Henschel A, Spital G, Heiligenhaus A. Comparison of retinal thickness and fundus-related microperimetry with visual acuity in uveitic macular oedema. *Acta Ophthalmol.* 2011; 89:533-7.
11. Georgiadou E, Moschos MM, Margetis I, Chalkiadakis J, Markomichelakis N. Structural and functional outcomes after treatment of uveitic macular oedema: an optical coherence tomography and multifocal electroretinogram study. *Clin Exp Optom* 2012; 95: 89-93.
12. Forooghian F, Yeh S, Faia LJ, Nissenblatt RB. Uveitic macular atrophy. Clinical features and associations. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 179-186.
13. Ossewaarde-van Norel J, Camfferman LP, Rothova A. Discrepancies between fluorescein angiography and optical coherence tomography in macular edema in uveitis. *Am J Ophthalmol* 2012; 154: 233-239.
14. Roesel M, Henschel A, Heinz C, Dietzel M, Spital G, Heiligenhaus A. Fundus autofluorescence and spectral domain optical coherence tomography in uveitic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 1685-1689.



Tratamiento médico del edema macular uveítico (EMU)

Marta S. Figueroa, Esther Cíancas

El edema macular inflamatorio afecta a un 30-44 % de los pacientes con uveítis y representa una causa mayor de pérdida de agudeza visual. Estudios recientes aconsejan tratamientos precoces del EMU aunque no se asocian a pérdidas de AV, porque la agudeza visual inicial es un factor pronóstico favorable ¹ (Nivel de evidencia II-2; grado de recomendación B). El tratamiento del EMU incluye, por un lado, el tratamiento de la enfermedad inflamatoria de base y por otro el tratamiento del propio edema macular.

I. Tratamientos locales

En general el tratamiento inicial del EMU suele ser local, posiblemente en combinación con inhibidores de la acetazolamida sistémicos. La terapia local podría ser una buena opción para pacientes con EMU crónicos como es el caso de la retinopatía en perdigonada ² (nivel de evidencia II-2; grado de recomendación B). También estaría indicado para el tratamiento de las recidivas de EMU en pacientes que no precisan, que no toleran o que son refractarios al tratamiento sistémico.

Las distintas opciones terapéuticas locales incluyen: tratamientos anti-inflamatorios, drogas anti-VEGF e inmunosupresores.

1. Antinflamatorios

a. AINES

Tópico

Aunque los AINES tópicos se prescriben con frecuencia en el EMU, su efecto es con frecuencia decepcionante ³ (Nivel de evidencia II-2, grado recomendación B). El bromfenaco y el nepafenaco son dos AINES tópicos de reciente comercialización con buena penetración en el segmento posterior que podrían tener un papel en el tratamiento de los EMU. El **bromfenaco** se administra cada 12 horas y ha demostrado su eficacia en el control del dolor y la inflamación tras cirugía de catarata ⁴ (nivel evidencia II-2 b, grado de recomendación B). El **nepafenaco** ha sido utilizado con éxito en 6 pacientes con EMU, y tras un periodo de seguimiento de 6 semanas a 6 meses, se produjo una mejoría tanto en la OCT (disminución de 227 μ), como en la visión (mejoría de 0,36 lod MAR) ⁵ (nivel evidencia II-2 b, grado de recomendación B). Su posología es 1 gota 3 veces al día.

Intravítreo

Recientemente se ha descrito la administración intravítrea de **diclofenaco** (500 microgr / 0.1 ml) en un caso de uveítis y aunque la agudeza visual mejoró, no se correlacionó con mejoría anató-

mica en OCT ⁶. (Nivel de evidencia III; grado de recomendación C).

El **Ketorolaco** intravítreo puede ser un tratamiento prometedor. Se han publicado los resultados de un estudio en fase I en 10 pacientes encontrándose una mejoría transitoria en 4 de los 8 casos con edema macular ⁷ (nivel evidencia II-2 a; grado recomendación B).

b. Corticoides

Son drogas que inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias y restauran la barrera hematorretiniana. Su potencia anti-inflamatoria y su rapidez de acción los hace idóneos como tratamiento en la fase aguda. Por desgracia, son muchos los efectos secundarios tanto a nivel local como sistémico que contraindican su administración como tratamiento crónico. Las formas de administración local incluyen: tópico, periocular, inyecciones intravítreas y dispositivos intraoculares de liberación gradual.

Tópica

Su utilidad está demostrada en el tratamiento de uveítis anteriores, pero sus efectos sobre el EMU son posiblemente menores.

Periocular

La inyección periocular de triamcinolona (Trygon®) constituye una de las terapias más utilizadas en la consulta de uveítis. La dosis que se utiliza es de 40 mg/1 ml, que es el contenido entero del vial. Tiene una alta eficacia y evita los efectos secundarios de los corticoides sistémicos. Se puede administrar tanto a nivel subtenoniano posterior como en el suelo de la órbita, sin diferencias estadísticas en cuanto a su eficacia en los 2 grupos. La ganancia de visión, que comienza a las 6 sema-

nas, alcanza niveles de 5 líneas a las 12 semanas de tratamiento ⁸. (Nivel de evidencia II-2 a, grado de recomendación B). Estas inyecciones se pueden repetir. Con una sola inyección se resuelven el 53% de los EMU, encontrándose una mejoría adicional después de repetir la inyección en el 22% de los ojos tratados. A pesar de los buenos resultados iniciales, el 53% de los EMU recurren a las 20 semanas ⁹ (Nivel evidencia II- 2 b; grado de recomendación B).

Una de las complicaciones asociadas a este tratamiento es la elevación de la presión intraocular que suele ocurrir al mes de la inyección, a diferencia de las inyecciones intravítreas de corticoides en las que suele aparecer a la semana. Su incidencia es mayor en pacientes jóvenes y con PIO iniciales altas ¹⁰ (Nivel de evidencia II- 2 b; grado de recomendación B). La inyección subtenoniana anterior se asocia con más frecuencia a esta complicación que la posterior ¹¹. (Nivel de evidencia II- 2 b; grado de recomendación B).

Intravítreos

Los corticoides intraoculares constituyen el tratamiento más potente para el edema macular quístico.

Inyecciones intravítreas

El acetónido de **triamcinolona** (Trygon®) se utiliza a dosis de 4 mgr/0,1 ml. Su vida media es de 3 meses en ojos no vitrectomizados y 1 mes en ojos vitrectomizados ¹².

Aunque es un tratamiento muy eficaz que resuelve el EMU en el 50% de los casos, se asocia a frecuentes efectos secundarios. La PIO puede aumentar en un 30-40% de los pacientes, aunque en general se controla con tratamiento hi-



potensor tópico. La catarata sin embargo requiere cirugía en un alto porcentaje de pacientes ^{13,14} (Nivel evidencia II-2 b; grado de recomendación B).

Los resultados de un estudio recientemente publicado que compara la triamcinolona intravítrea con el bevacizumab, sugieren que la triamcinolona es más eficaz que el antiangiogénico en cuanto a reducción del grosor foveal, pero sin diferencias en cuanto a la agudeza visual ¹⁵. (Nivel evidencia II-2 b ;grado de recomendación B)

Implantes intravítreos de liberación gradual

Son dispositivos de liberación sostenida que evitan la inyección repetida del corticoide intravítreo. Se han diseñado dos tipos: biodegradables (implantes de dexametasona) y no biodegradables (implantes de acetónido de fluocinolona)

El **implante intravítreo de dexametasona** (Ozurdex®) está elaborado con un polímero biodegradable de ácido láctico y glicólico que se degrada en dióxido de carbono y agua. Su completa disolución permite la inyección repetida sin necesidad de retirar el implante. A diferencia de otros tratamientos intraoculares del edema macular, los corticoides intravítreos permiten mejorar el edema macular y la inflamación de base.

Los resultados de los implantes de dexametasona de 350 microgr y 700 microgr han sido evaluados en un estudio en fase II en pacientes con uveítis o síndrome de Irvine-Gass produciendo mejoría de AV y de fuga en la AGF ¹⁶ (Nivel de evidencia I; grado de recomendación A). Similares resultados han sido publicados en el estudio HURON en pacientes con uveítis in-

termedia y posterior de etiología no infecciosa ¹⁷ (Nivel de evidencia I; grado de recomendación A). A las 8 semanas se alcanzó un haz de 0 en el 47% de 700 microgr, en el 36% de 350 microgr y en el 12% de placebo ($p < 0.01$) y esta mejoría de la inflamación persistió durante 26 semanas en los grupos de tratamiento. La mejoría de AV de 15 letras o más fue 2.6 veces mayor en los grupos a los que se implantó el dispositivo de 350 y 700 μ gr que en el grupo placebo.

Los efectos secundarios descritos en este estudio tras un seguimiento de 26 semanas fueron elevación de la PIO por encima de 25 mmHg en 7.1%, 8.7% y 4.2 % en los grupos de 700 microgr, 350 microgr y placebo, respectivamente ($p > 0.05$). La catarata progresó en el 15%, 12% y 7% de los grupos de 700 microgr, 350 microgr y placebo en los 6 meses de seguimiento ($p > 0.05$).

Los **implantes de acetónido de fluocinolona** (Iluvien®) han sido diseñados para liberar corticoides en la cavidad vítrea durante 3 años y han demostrado ser capaces de controlar la inflamación intraocular, reduciendo el número de recurrencias y mejorando o estabilizando la AV ¹⁸ (Nivel de evidencia I; grado de recomendación A). No obstante, la mayor parte de los pacientes requirieron cirugía de catarata y el 40% cirugía filtrante de glaucoma. Es importante destacar que la elevación de la PIO tras la administración local de corticoides se produce con más frecuencia en pacientes jóvenes con uveítis ^{19,20,21} (Nivel evidencia II-2 b; grado de recomendación B). La implantación de un nuevo dispositivo de liberación sostenida de fluocinolona permite mantener el control de la inflamación ²² (Nivel de evidencia II-2; grado de recomendación B). Por otro lado, la extracción del implante no esta



exenta de complicaciones pudiendo producirse la separación del reservorio del medicamento del resto del implante ²³ (Nivel de evidencia III: grado de recomendación C).

El estudio MUST ha comparado este dispositivo con la terapia sistémica en pacientes con uveitis intermedias y posteriores no infecciosas. La respuesta del edema macular fue similar en los dos grupos (p 0.07) pero la agudeza visual final fue peor en el grupo del implante, por progresión de la catarata en el 80% de los ojos con tratamiento local ²⁴ (Nivel de evidencia I; grado de recomendación A).

El mejor perfil de seguridad del implante intravítreo de dexametasona y su eficacia como tratamiento del EMU, hace de este tratamiento la mejor opción terapéutica frente a la inyección intravítrea de triamcinolona y los implantes intravítreos de acetónido de fluocinolona.

2. Antiangiogénicos intravítreos

El aumento de la permeabilidad vascular inducido por el VEGF, sus efectos pro-inflamatorios (quimotaxis y migración de monocitos e inducción de linfocitos B y T) y su aumento de expresión en uveitis autoinmunes experimentales ^{25,26,27,28}, hacen del tratamiento anti-VEGF un tratamiento potencial del EMU, aunque los datos sobre los niveles de esta citoquina y su implicación en el EMU son contradictorios ^{29,30,31}.

Los estudios que sugieren su eficacia son, en general, series de casos con edema macular persistente y uveitis inactiva que fueron tratados con **bevacizumab** (Avastin®) intravítreo, obteniéndose mejorías de AV de al menos dos líneas entre el 38 al 64% de los ojos y reducciones del grosor macular ^{29,32,33} (Nivel de evidencia II-

2; grado de recomendación B). Un estudio reciente no ha demostrado diferencias en cuanto a la agudeza visual en pacientes con EMU persistente tratados con bevacizumab o TA intravítrea, aunque la reducción del grosor macular fue significativamente mayor en el grupo tratado con corticoides intravítreos ³⁴ (Nivel de evidencia I fuerza de la recomendación A).

Los resultados anatómicos y funcionales con ranibizumab (Lucentis®) en 6 ojos con EMU refractarios fueron también favorables ³⁵ (Nivel de evidencia II-2; grado de recomendación B).

Los resultados con anti-VEGF no son tan alentadores si el EMU se acompaña de fuga coroidea extensa o del nervio óptico en la AGF, o en ojos con uveitis activas ^{29,36} (Nivel de evidencia II-2 b; grado de recomendación B). Por lo tanto, este tratamiento local podría ser de utilidad en pacientes con EMU persistente o recurrente y uveitis en remisión, así como en aquellos respondedores a esteroides. Su principal inconveniente es la frecuencia requerida de inyecciones y su principal ventaja su perfil de seguridad local.

3. Inmunosupresores intravítreos

Metrotexate intravítreo

Se ha evaluado la eficacia del metrotexate intravítreo (400 microgr/0.1ml) en varias series de pacientes con uveitis ^{37,38} (Nivel de evidencia II- 2; grado de recomendación B), encontrándose que es un tratamiento eficaz al reducir la vitritis y el edema macular sin elevar la presión intraocular en pacientes respondedores a esteroides. Los resultados hasta ahora obtenidos sugieren que es un tratamiento bien tolerado y capaz de producir mejorías de agudeza visual incluso a la semana de la inyección, persistiendo su



efecto por unos 4 meses ³⁹ (Nivel de evidencia II-2 a; grado de recomendación B). Se están investigando dispositivos de liberación gradual de metotrexate en animales de experimentación ⁴⁰.

Tacrolimus intravítreo

Aunque se han publicado trabajos que describen su utilidad en uveitis experimentales, no se han realizado estudios en humanos.

Adalimumab (Humira®) intravítreo

Ha sido evaluada su eficacia en un estudio prospectivo en 8 pacientes en los que se inyectó mensualmente con una dosis de 0,5 mg/0,05 ml los 3 primeros meses y en caso de no mejorar la dosis se doblaba a 1 mg/0,05 ml. No se encontró mejoría en la AV ni en el OCT ⁴¹ (Nivel evidencia grado II-2 a; grado de recomendación B).

Infliximab (Remicade®) intravítreo

Parece obtener resultados prometedores en una serie de 10 pacientes con uveitis refractarias a otros tratamientos, objetivándose mejoría visual y disminución del grosor macular en OCT a las 4 semanas de la inyección. La dosis que utilizaron fue de 1,5 mg/0,15 ml ⁴² (Nivel evidencia grado II -2 b; grado de recomendación B). Los resultados en un prospectivo recientemente publicado en pacientes con Behçet, muestran una mejoría del grosor foveal de 434 a 309 micras, aunque el edema quístico persistió en 9 de los 11 ojos ⁴³ (nivel evidencia II 2 A, grado recomendación B).

Aunque los inmunosupresores intravítreos podrían ser una herramienta eficaz en el tratamiento del EMU, se utilizarían asociados a biológicos / inmunosupresores sistémicos, en casos refractarios a dicho tratamiento.

II. Tratamientos sistémicos

1. Inhibidores de la anhidrasa carbónica

La acetazolamida oral es un medicamento de utilidad en el tratamiento del EMU desde el punto de vista anatómico aunque los resultados visuales varían según los distintos estudios ^{44,45} (Nivel evidencia I grado de recomendación A).

La dosis varía entre 250 mgr ⁴⁵ y 500 mgr ⁴⁴ dos veces al día, y una vez conseguida una respuesta clínica se puede reducir de forma gradual manteniéndose dosis bajas por tiempo prolongado.

2. Análogos de la somatostatina: octeotride

Su mecanismo de acción, similar al de la acetazolamida, es la estimulación de la función de bomba del epitelio pigmentario de la retina.

En un estudio retrospectivo de 20 pacientes con edema macular y uveitis quiescente tratados con inyecciones intramusculares de octeotride LAR, se encontró una reducción del edema en el 70% de los casos, recurriendo en el 63% al suspender el tratamiento ⁴⁶ (Nivel evidencia II -2 b; grado de recomendación B).

3. Corticoides

Son utilizados sobre todo en casos de edema macular bilateral o en casos refractarios al tratamiento local. La dosis inicial que se utiliza es de 1 mgr/kg peso y día. Esta dosis se va disminuyendo progresivamente, hasta alcanzar una dosis de 15 mgr al día. Esta se considera que es la dosis máxima tolerable como mantenimiento.



Un estudio con OCT ha demostrado una reducción más rápida del edema macular en los ojos tratados con corticoide por vía oral que periocular ⁴⁷ (Nivel de evidencia II-2 a; grado de recomendación B) Sus efectos secundarios obligan a una reducción progresiva de la dosis que en muchas ocasiones requiere el uso concomitante de inmunosupresores.

4. Tratamientos biológicos/ inmunosupresores

a. Anti TNF

Infliximab (Remicade®)

El infliximab resulta una buena opción terapéutica en los casos refractarios a otros tratamientos. Se utiliza en infusión intravenosa a dosis de 5 mgr/kg inicialmente cada 2 semanas y posteriormente cada 4 semanas.

En un estudio prospectivo de 14 ojos con EMU y sin inflamación evidente, el tratamiento sistémico con Infliximab mejoró tanto la visión como la OCT (reducción del grosor de 428 a 219 micras) ⁴⁸ (Nivel evidencia II-2 a; grado de recomendación B).

Recientemente ha sido publicada un estudio prospectivo de 50 pacientes con uveitis idiopática o asociada a la enfermedad de Behcet, refractarios al menos a una droga inmunosupresora, tratados con infliximab intravenoso ⁴⁹ (nivel evidencia II -2 a grado de recomendación B). Los 5 pacientes con EMQ idiopático mejoraron, mientras que de los 14 casos asociados a enfermedad de Behcet solo un 28% mejoraron

Adalimumab (Humira®)

El adalimumab tiene especial interés ya que se administra de forma subcutánea

cada una o dos semanas, por lo que constituye una excelente opción terapéutica en casos resistentes a otras terapias. La dosis que se utiliza es de 40 mg.

Los resultados en un estudio de 40 pacientes con EMU demostraron una mejoría en el 70% de los mismos con una ganancia media de 9 letras del ETDRS ⁵⁰ (Nivel de evidencia II -2 a ;grado de recomendación B).

También se han descrito buenos resultados en un prospectivo de 26 pacientes (41 ojos) con sarcoidosis y uveitis posterior refractaria a metotrexate y corticoides, que fueron tratados con 40 mg de adalimumab una vez a la semana ⁵¹ (Nivel de evidencia II -2 a ;grado de recomendación B) . De estos 26 pacientes 8 tenían edema macular asociado, y tras el tratamiento el edema se resolvió en 5 y mejoró parcialmente en los otros 3 pacientes.

b Interferón

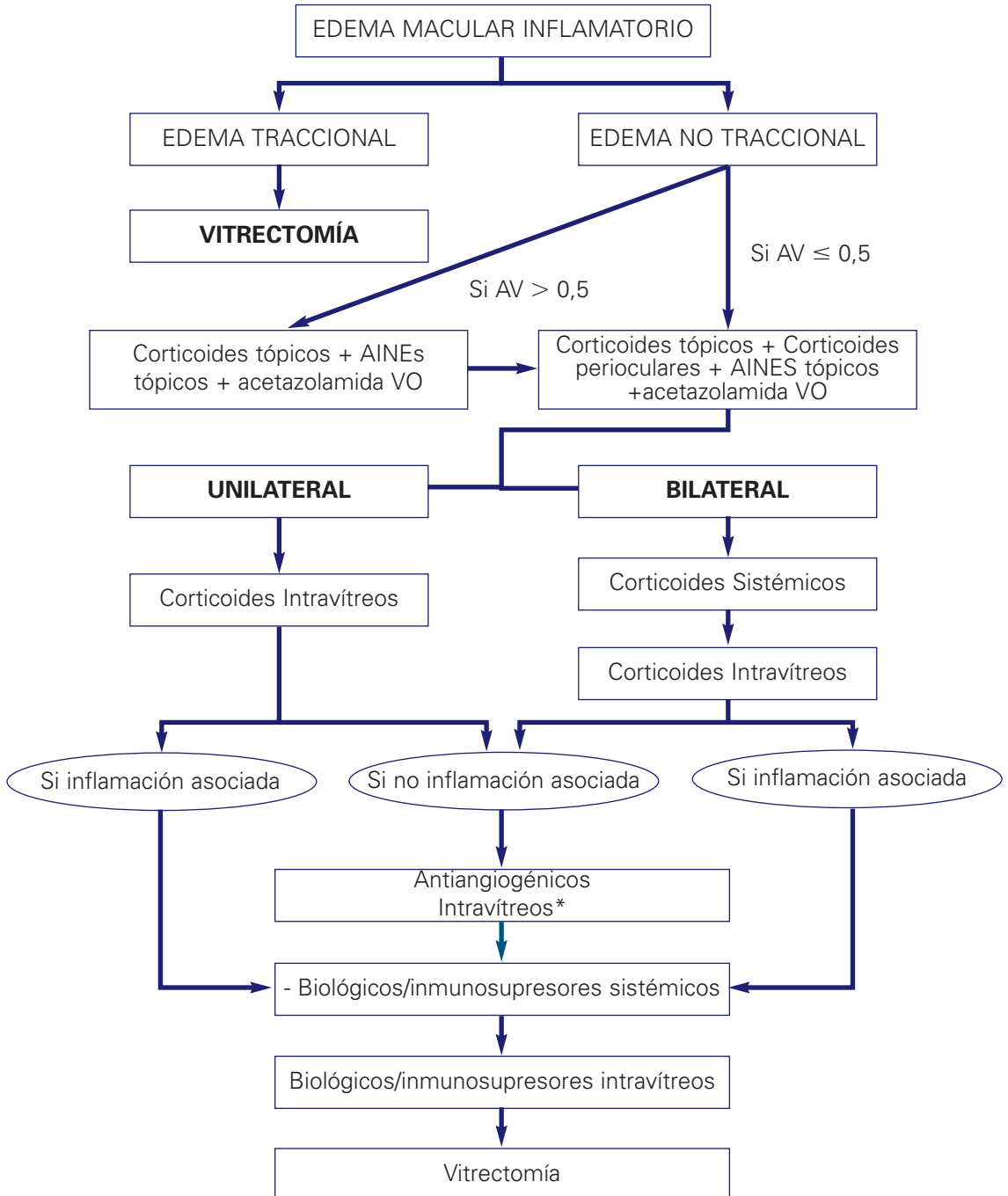
Los interferones se clasifican en 2 tipos (I y II). El tipo I incluye el alfa y el beta, mientras que el tipo II es el gamma. El tipo I es el más utilizado en las uveitis Su acción es más inmunomoduladora que inmunosupresora ⁵².

Dos estudios demuestran su eficacia en el EMU. El primero es un estudio prospectivo en 15 ojos con EMU. Todos los pacientes eran refractarios a tratamiento con corticoides y acetazolamida sistémicos. Se inició tratamiento con IFN alfa 2 a, y el EMU desapareció en 11 de los 15 ojos (73%) a los 6 meses y recidivó al suspender tratamiento en 8 ojos, siendo necesaria una dosis de mantenimiento de 1,5 millones dos veces por semana ⁵³ (Nivel evidencia II -2 a; grado de recomendación B).



El segundo es un retrospectivo de 13 ojos con edema macular y escleritis múltiple que fueron tratados con IFN be-

ta 1 a. El edema se resolvió en 9 (69%)⁵⁴ (Nivel evidencia II-2 b; grado de recomendación B).



*Opción terapéutica en respondedores a esteroides



Referencias

1. Tranos P.G, Tsalousis K.T, Vakalis A. N., Asteriades S, Pavesio C.E. **Long-term follow-up of inflammatory cystoid macular edema.** Retina 2012; 32 (8):1624-8.
2. Rush R. B., Goldstein D. A., Callanan D. G, Meghpara B. et al. **Outcomes of Birs-hot chorioretinopathy treated with an intravitreal sustaines-release fluorocinolone acetonide-containing device.** Am J Ophthalmol 2011; 151 (49):630-636.
3. Van Kooij B, De Boer J, Ten Dam N. et al. **The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on inflammatory cystoid macular edema.** Am J Ophthalmol 2005; 140(3): 563-564.
4. Jones J, Francis P. **Ophthalmic utility of topical bromfenac, a twice-daily nonsteroidal anti-inflammatory agent.** Expert Opin Pharmacother. 2009 Oct; 10 (14):2379-85.
5. Hariprasad SM, Akduman, L, Clever JA, Ober M, Recchia FM, Mieler WF. **Treatment of cystoid macular edema with the new generation NAISD nepafenac 0,1 %.** Clin Ophthalmol 2009; 3:147-54.
6. Soheilian M., Karimi S, Ramezani A. Et al. **Pilot study of intravitreal injection of diclofenac for treatment of macular edema of various etiologies.** Retina 2010; 30(3): 509-5015.
7. I Kim SJ, Doherty TJ, Cherney EF. **Intravitreal ketorolac for chronic uveitis and macular edema: a pilot study.** Arch Ophthalmol. 2012 Apr; 130(4):456-60. Erratum in: Arch Ophthalmol. 2012 Jun; 130(6):742.
8. Venkatesh P, Kumar CS, Abbas Z, et al. **Comparison of the efficacy and safety of different methods of posterior subtenon injection.** Ocul Immunol Inflamm. 2008; 16:217–223.
9. Leder HA, Jabs DA, Galor A, Dunn JP, Thorne JE. **Periocular triamcinolone acetonide injections for cystoid macular edema complicating noninfectious uveitis** Am J Ophthalmol. 2011 Sep; 152(3):441-448.
10. Hirano Y, Ito T, Nozaki M, Yasukawa T, Sakurai E, Yoshida M, Ogura Y. **Intraocular pressure elevation following triamcinolone acetonide administration as related to administration routes.** Jpn J Ophthalmol. 2009 Sep; 53(5):519-22.
11. Liu X, Li Y, Zhang Y, Du W, Sun S, Lin B, Chen H, Cheng L. **Comparison of intraocular pressure elevation after anterior versus posterior subtenon triamcinolone acetonide acetate injection: A Retrospective Study.** Retina. 2012 Oct; 32(9):1838-43.
12. 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 Apr; 110(4):681-6.
13. Hogewind BF, Zijlstra C, Klevering BJ, Hoyng CB. **Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory macular edema in idiopathic intermediate or posterior uveitis.** Eur J Ophthalmol. 2008 May-Jun;18(3):429-34.
14. Kok H, Lau C, Maycock N, McCluskey P, Lightman S. **Outcome of intravitreal triamcinolone in uveitis.** Ophthalmology. 2005 Nov; 112(11):1916.e1-7.
15. Lasave AF, Zeballos DG, El-Haig WM, Díaz-Llopis M, Salom D, Arevalo JF. **Short-term results of a single intravitreal bevacizumab (avastin) injection versus a single intravitreal triamcinolone aceto-**



- nide (kenacort) injection for the management of refractory noninfectious uveitic cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009 Nov-Dec; 17(6):423-30.
16. Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD et al. Dexamethasone DDS Phase II Study Group. **Dexamethasone posterior segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine- Gass syndrome.** *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 1048-1054.
17. Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, Foster C. S, et al. **Ozurdex Huron Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for non-infectious intermediate or posterior uveitis.** *Arch Ophthalmol* 2011;129(5): 545-553.
18. Callanan DG, Jaffe G, Marin DF, et al. **Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant three-year clinical trial results.** *Arch Ophthalmol* 2008; 126(9): 1191-1201.
19. Roth DB, Verna V, Realini T, et al. **Long-term incidence and timing of intraocular hypertension alter intravitreal triamcinolone acetonide injection.** *Ophthalmology* 2009; 116: 455-460.
20. Jonas JB, Schlichtenbrede F. **Visual acuity and intraocular pressure alter high-dose intravitreal triamcinolone acetonide in selected ocular diseases.** *Eye* 2008; 22:869-873.
21. Galor A, Margolis R, Brasil OM et al. **Adverse events after intravitreal triamcinolone in patients with and without uveitis.** *Ophthalmology* 2007;119: 192-198.
22. Jaffe GJ. **Reimplantation of a fluorocinolone acetonide sustained drug delivery implant for chronic uveitis.** *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 667-675.
23. Yeh S, Cebulla CM, Witherspoon SR et al. **Management of fluocinolone implant dissociation during implant Exchange.** *Arch Ophthalmol* 2009;127: 1218-1221).
24. The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group, Kempen JH, Altaweel MM et al. **Randomized comparison of systemic anti-inflammatory versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior and panuveitis.** The Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial. *Ophthalmology* 2011; 118(10): 1916-1926.
25. Claus M, Gerlach M, Gerlach H et al. **Vascular permeability factor: a tumor-derived polypeptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity and promotes monocyte migration.** *J Exp Med* 1990; 172:1535-1545
26. Hattori K, Dias S, Haissig B et al. **Vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 stimulate postnatal hematopoiesis by recruitment of vacuogenic and hematopoietic stem cells.** *J Exp Med* 2001; 193:1005-1014.
27. Reinders ME, Sho M, Izawa A et al. **Proinflammatory functions of vascular endothelial growth factor in alloimmunity.** *J Clin Invest* 2003; 112: 1655-1665.
28. Honores SA, Chan CC, Viores MA, et al. **Increased vascular endothelial growth factor and transforming growth factor beta in experimental autoimmune uveoretinitis: upregulation of VEGF without neovascularization.** *J Neuroimmunol* 1998; 89(1-2): 43-50.
29. Weiss K, Steinbrugger I, Weger M et al. **Intravitreal VEGF levels in uveitis patients and treatment of uveitic macular edema with intravitreal bevacizumab.** *Eye* 2009; 23:1812-1818
30. Fine HF, Bafti J, Reed GF, et al. **Aqueous humor and plasma vascular endothelial growth factor in uveitis-associated cystoid macular edema.** *Am J Ophthalmol* 2001; 132(5): 794-796



31. Banerjee S, Savant V, Scout RA, et al. **Multiplex Bead analysis of vitreous humor of patients with vitreoretinal disorders.** *Inv Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(5): 2203-2207.
32. Cervantes-Castañeda RA, Giuliani GP, Gallagher GP et al. **Intravitreal bevacizumab in refractory uveitic macular edema: one-year follow-up.** *Eur J Ophthalmol* 2009; 19(4): 622-629.
33. Cordero Coma M, Sobrin L, Onal S et al. **Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema.** *Ophthalmology* 2007; 114(8):1574- 1579.
34. Rahimi M, Shahrzad SS, Banifatemi M et al. **Comparison of intravitreal injection of bevacizumab and triamcinolone acetonide in the treatment of uveitic macular edema.** *Iran J Immunol* 2012; 9(2): 136-144.
35. Acharya NR, Hong KC, Lee SM et al. **Ranibizumab for refractory uveitis-related macular edema.** *Am J Ophthalmol* 2009; 148(2): 303-309.
36. Lott MN, Schiffman JC, Davis JL et al. **Bevacizumab in inflammatory eye disease.** *Am J Ophthalmol* 2009; 148(5): 711-717.
37. Hardwig PW, Pulido JS, Erie JC et al. **Intraocular metrotexate in ocular diseases other than primary central nervous system lymphoma.** *Am J Ophthalmol* 2006; 142:883-885.
38. Bae JH, Lee SC. **Effect of intravitreal metrotexate and aqueous humor cytokine levels in refractory retinal vasculitis in Behcet disease.** *Retina* 2011; 32(7): 1395-402.
39. Taylor RS, Habot -Wilner Z, Pacheco P et al. **Intraocular metrotexate in the treatment of uveitis and uveitic cystoid macular edema.** *Ophthalmology* 2009; 116:797-801.
40. Palakurthi NK, Correa ZM, Ausburger JJ et al. **Toxicity of a biodegradable microneedle implant loaded with metrotexate as a sustained release device in normal rabbit eyes: a pilot study.** *J Ocul Pharmacol Ther* 2011; 27:151-156.
41. Androudi S, Tsironi E, Kalogeropoulos C, Theodoridou A, Brazitikos P. **Intravitreal adalimumab for refractory uveitis-related macular edema.** *Ophthalmology.* 2010 Aug; 117(8):1612-6.
42. Farvardin M, Afarid M, Mehryar M, Hosseini H. **Intravitreal infliximab for the treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis.** *Retina.* 2010 Oct; 30(9):1530-5.
43. Markomichelakis N, Delicha E, Masellos S, Sfrikakis PP. **Intravitreal infliximab for sight-threatening relapsing uveitis in Behçet disease: a pilot study in 15 patients.** *Am J Ophthalmol.* 2012 Sep; 154(3):534-541.
44. Farber MD, Lam S, Tessler HH, Jennings TJ, Cross A, Rusin MM. **Reduction of macular oedema by acetazolamide in patients with chronic iridocyclitis: a randomised prospective crossover study.** *Br J Ophthalmol.* 1994 Jan; 78(1):4-7.
45. Whitcup SM, Csaky KG, Podgor MJ, Chew EY, Perry CH, Nussenblatt RBA. **Randomized, masked, cross-over trial of acetazolamide for cystoid macular edema in patients with uveitis.** *Ophthalmology.* 1996 Jul; 103(7):1054-62; discussion 1062-3.
46. Misotten T, Van Laar JAM, Van der Loos TI, et al. **Octreotide long-acting repeatable for the treatment of chronic macular edema in uveitis.** *Am J Ophthalmol.* 2007; 144:838-843.
47. Verkatesh P, Abhas Z, Garg S et al. **Prospective optical coherence tomography evaluation of the efficacy of**



oral and posterior subtenon corticosteroids in patients with intermediate uveitis. *Graefes Arch ClinExp Ophthalmol* 2007; 245: 59-67.

48. 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 Oct; 138(4):648-50.
49. F Cantini, L Niccoli, C Nannini, O Kaloudi, E Cassara et al. **Efficacy of infliximab in refractory Behçet's disease-associated and idiopathic posterior segment uveitis: a prospective, follow-up study of 50 patients.** *Biologics* 2012; 6:5-12.
50. Díaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C, Cordero-Coma M, Ortega G, Ortego N, Suarez-de-Figueroa M et al. **Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients.** *Ophthalmology*. 2012 Aug; 119(8):1575-81.
51. R J Erckens, R L Mostard, PA Wijnen, J S Schouten, M Drent. **Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis.** *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 May; 250(5): 713-720.
52. Mackensen F, Max R, Becker MD. Interferons and their potential in the treatment of ocular inflammation. *Clin Ophthalmol*. 2009; 3:559-66.
53. Deuter CM, Koetter I, Guenaydin I, Stuebiger N, Zierhut M, Fiehn C **Interferon alfa-2a: a new treatment option for long lasting refractory cystoid macular edema in uveitis? A pilot study.** *Retina*. 2006 Sep; 26(7):786-91.
54. Becker MD, Heiligenhaus A, Hudde T, Storch-Hagenlocher B, Wildemann B, Barisani-Asenbauer T, Thimm C, Stübiger N, Trieschmann M, Fiehn C. **Interferon as a treatment for uveitis associated with multiple sclerosis.** *Br J Ophthalmol*. 2005 Oct; 89(10):1254-7.





Tratamiento quirúrgico del edema macular uveítico

Alfredo Adán

Indicaciones de la vitrectomía en el edema macular uveítico

El edema macular puede ser persistente en un subgrupo de pacientes con uveítis como consecuencia de su refractariedad al tratamiento médico local y sistémico. La cronicidad del edema condiciona una pérdida severa de agudeza visual en hasta un 74% de los pacientes⁽¹⁾. La vitrectomía pars plana con finalidades terapéuticas sobre el edema macular podría estar indicada inicialmente en este tipo de pacientes fundamentalmente en los refractarios a tratamientos sistémicos y locales.

El papel terapéutico de la vitrectomía en el edema macular uveítico es controvertido. Fundamentalmente el motivo de la controversia es como consecuencia de que la mayoría de estudios publicados se centran en series reducidas de pacientes con diseño retrospectivo y con seguimiento corto. El único estudio prospectivo y randomizado publicado es el de Tranos y col (Nivel de evidencia Grado II-2 ,grado de recomendación B), ⁽²⁾ en el que compara en pacientes con edema macular uveítico refractario tratados bien con tratamiento médico ó con quirúrgico. El estudio tiene varias limitaciones: el numero de pacientes en cada grupo

es pequeño (11 por grupo), el seguimiento es sólo de 6 meses y la medida de la eficacia se realiza a partir de la valoración con angiografía fluoresceínica, no con tomografía de coherencia óptica.

Por otra parte ,la mayoría de estudios publicados son retrospectivos como el de Llorenç y col ⁽³⁾, Gutfleisch y col ⁽⁴⁾, Wiechens B y col ⁽⁵⁾, Kiryu J y col ⁽⁶⁾ (Nivel de evidencia Grado II-2 ,grado de recomendación C). Todos ellos tienen en común tratarse de estudios con diseño retrospectivo y reducidos número de pacientes.

En la actualidad en la selección del paciente candidato a cirugía de vitrectomía en casos de edema macular uveítico la tomografía de coherencia óptica (OCT) con tecnología espectral tiene un papel central. Con los OCT espectrales se obtienen cortes retinianos de buena calidad a pesar de opacidad de medios, situación ésta frecuente en los pacientes con uveítis posteriores ó intermedias y tienen mayor definición ⁽⁷⁾. Los OCT espectrales permiten también detectar membranas epirretinianas, pliegues en la membrana limitante interna, desprendimientos serosos foveales y cambios quísticos en la mácula.



La vitrectomía estará indicada principalmente en aquellos casos en los que el edema tenga un componente traccional (Figura 1). Para ello será clave evaluar a los pacientes preoperatoriamente mediante OCT. La tracción sobre la macula será producida por una hialoides posterior engrosada o por la existencia de membranas epirretinianas, que son frecuentes en los pacientes con edema macular asociado a uveítis crónica ⁽⁸⁾. Son en general membranas muy adheridas a la retina. Algunas series publicadas sobre la eficacia de la vitrectomía en el tratamiento del edema macular uveítico se han basado en la angiografía fluoresceínica con las limitaciones que ésta conlleva de reproducibilidad y dificultad de estudiar el componente traccional del edema. La OCT también será útil para medir durante el postoperatorio el efecto terapéutico de la vitrectomía. En aquellos casos en que el edema no tenga un componente traccional en la OCT, en la actualidad la cirugía se realizará una vez comprobada la refractriedad a tratamiento con implantes de dexametasona.

El mecanismo de acción de la vitrectomía pars plana en el edema macular uveítico, se basa en la liberación de las fuerzas traccionales en la mácula y la re-

moción de los factores de crecimiento que causan un incremento en la permeabilidad vascular mejorando de esta forma la oxigenación de la retina. También tiene un efecto anti-inflamatorio sobre el propio curso de la uveitis y que se basa en la eliminación de mediadores, células inflamatorias y antígenos en la cavidad vítrea que perpetúan la respuesta inmunitaria. Estos mediadores y células, que pueden ser resistentes a los esteroides, son las citoquinas de las células mononucleares y los radicales libres de oxígeno.

Técnica quirúrgica

Un punto de interés será el control de la inflamación intraocular pre y postoperatoriamente. Para ello recomendamos mantener el tratamiento sistémico y aumentar al dosis de corticoides oral a 1 mg/Kg/día 3 días antes de la cirugía y disminuirlo de forma progresiva en el postoperatorio hasta una dosis diaria no superior a 10 mg /día. La mayoría de estudios publicados sobre el uso de vitrectomía en el tratamiento del edema macular uveítico realizan la cirugía con instrumentos de calibre 20-gauge (G) ⁽⁹⁾. No obstante la cirugía de pequeña incisión con calibres 23-G y 25-G se ha mostrado eficaces para limpiar opacidades en el vítreo y mejorar la agudeza visual en pacientes con uveitis con una inflamación mínima postoperatoria y una tasa reducidas de complicaciones (Nivel de evidencia Grado II-2 ,grado de recomendación C) ⁽¹⁰⁾. También tienen la ventaja de ocasionar una incidencia de roturas iatrogénicas y desprendimiento de retina postoperatorio menor en los casos intervenidos con 23 G en relación a 20G ⁽¹¹⁾. Por todo ello, es preferible realizar la cirugía de vitrectomía con instrumentos de pequeño calibre calibre: 23 G ó 25 G .

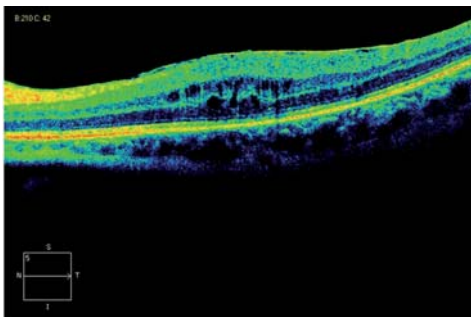


Figura 1. Edema macular quístico con membrana epirretiniana macular



Un punto importante para definir la técnica quirúrgica será estudiar preoperatoriamente el grado de adherencia de la hialoides posterior siendo para ello de gran utilidad el examen mediante OCT. El uso durante la cirugía de triamcinolona nos permitirá estudiar el estado del vítreo posterior y el levantamiento controlado de la hialoides posterior en aquellos casos que esté adherida ^(12,13).

El siguiente paso quirúrgico será la extracción de la membrana epirretinina en aquellos casos en que esté presente. Para ello se utiliza la tinción con colorantes vitales como azul tripan dada su gran afinidad por las membranas epirretinianas. La liberación de la tracción macular ayuda a la disminución del edema, dado que en la unión entre la retina y el vítreo se establece un proceso dinámico en el que la tracción vítreomacular sería la responsable del edema.

El pelado de la membrana limitante interna (MLI) estaría justificado ya que la uveítis causa su engrosamiento de forma similar a lo que ocurren en el edema macular diabético, impidiendo el flujo adecuado del fluido acumulado en la mácula hacia la cavidad vítrea. El pelado adicional de la membrana limitante interna permite también relajar las traccio-

nes tangenciales y el vítreo residual cortical mejorando el movimiento e inhibiendo la repoblación de los astrocitos. Para el pelado de la MLI utilizamos colorantes vitales como el azul brillante. Este pelado técnicamente puede ser más dificultoso que en los ojos con agujero de la mácula debido a que tiende a fraccionarse durante su disección ⁽¹⁴⁾. Estudios como el de Cho y col sugieren las ventajas de la extracción de la MLI en casos de edema macular crónico aunque no se han publicado estudios prospectivos y controlados que comprueban la eficacia de su extracción en el EMU (Nivel de evidencia Grado II-2 ,grado de recomendación C) ⁽¹⁵⁾.

En algunos casos la disminución del grosor foveal postoperatorio no se acompaña de mejoría funcional debido a la cronicidad de la inflamación y el daño de la macula preexistente. En pacientes con baja visión postoperatoria ésta puede deberse a los cambios anatómicos permanentes, como la disrupción de las uniones de los fotorreceptores secundarios al edema crónico. En los pacientes con engrosamiento importante de la fovea y macroquistes retinianos es frecuente que en el postoperatorio se objetive atrofia foveal (Figura 2).

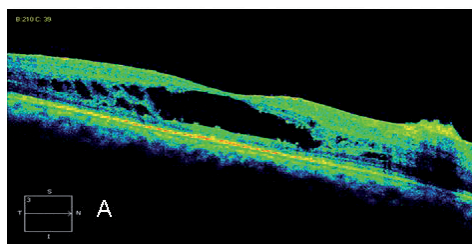


Figura 2 A. Imagen de OCT preoperatoria. Edema macular quístico de larga evolución refractario a tratamiento local y sistémico en paciente con uveítis secundaria a esclerosis múltiple (Grosor foveal 594 micras)

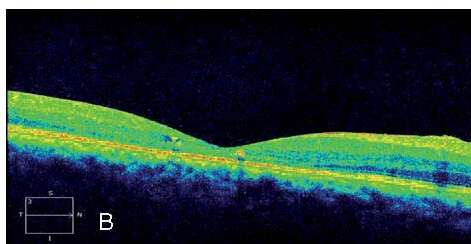


Figura 2 B. Aspecto postquirúrgico a la 6 meses de la cirugía de vitrectomía + implante de dexametasona. Atrofia foveal (Grosor foveal 124 micras).



Tratamientos coadyuvantes

Una vez efectuada la vitrectomía la inyección de triamcinolona intravítrea al final de la cirugía tiene un efecto sobre el edema en el postoperatorio muy limitado por estar aumentado su aclaramiento en el paciente vitrectomizado ⁽¹⁶⁾. Una opción en la actualidad es inyectar al final de la cirugía un implante de dexametasona ya que su farmacocinética es muy similar en el paciente vitrectomizado que en el no vitrectomizado ⁽¹⁷⁾.

Complicaciones postoperatorias

La complicación postoperatoria más frecuente es la reactivación del edema. Puede ocurrir entre un 40-50% de los pacientes a largo plazo. En los pacientes fágicos intervenidos el agravamiento de una catarata es frecuente (18). La cirugía de facoemulsificación con implante de lente intraocular en un segundo tiempo, es la técnica quirúrgica de elección en estos casos.



Bibliografía

1. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE. Macular edema. *Surv Ophthalmol* 2004; 49:470-490.
2. 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; 90:1107-1110.
3. Llorenç V, Keller J, Pelegrín L, Adán A. Pars plana vitrectomy for vitreo-retinal complications of birdshot chorioretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011; 19: 346-352.
4. Gutfleisch M, Spital G, Mingels A, Paulleikhoff D, Lommatzsch A, Heiligenhaus A. Pars plana vitrectomy with intravitreal triamcinolone: effect on uveitic cystoid macular oedema and treatment limitations. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91:345-348.
5. Wiechens B, Nölle B, Reichelt JA. Pars-plana vitrectomy in cystoid macular edema associated with intermediate uveitis-Graefes *Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001 ;239:474-481.
6. 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;108:1140-1144.
7. Gupta V, Gupta P, Singh R, Dogra MR, Gupta A. Spectral-domain Cirrus high-definition optical coherence tomography is better than time-domain Stratus optical coherence tomography for evaluation of macular pathologic features in uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145:1018-1022.
8. Nazari H, Dustin L, Heussen FM, Sadda S, Rao NA. Morphometric spectral-domain optical coherence tomography features of epiretinal membrane correlate with visual acuity in patients with uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2012; 154:78-86.
9. Becker M, Davis J. Vitrectomy in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140:1096-1105.
10. Kamei RR, Arantes TE, Garcia CR, Muccioli C. Twenty-five gauge vitrectomy in uveitis. *Arq Bras Oftalmol*. 2012; 75:107-110.
11. Covert DJ, Henry CR, Bhatia SK, Croskrey J, Sanchez CR, Han DP. Intraoperative retinal tear formation and postoperative rhegmatogenous retinal detachment in transconjunctival cannulated vitrectomy systems compared with the standard 20-gauge system. *Arch Ophthalmol* 2012; 130:186-189.
12. Toklu Y, Demirel S, Sarac O, Cakmak HB, Cagil N. Anatomic and functional outcome of triamcinolone-assisted 23-gauge vitrectomy in vitreomacular traction syndrome. *Semin Ophthalmol*. 2012; 27:73-77.



13. Schaal S, Tezel TH, Kaplan HJ. Surgical intervention in refractory CME—role of posterior hyaloid separation and internal limiting membrane peeling. *Ocul Immunol Inflamm.* 2008; 16:209-10.
14. Avci R, Kaderli B, Avci B, Simsek S, Baykara M, Kahveci Z, Gelisken O, Yucel AA. Pars plana vitrectomy and removal of the internal limiting membrane in the treatment of chronic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;242:845-52.
15. Cho M, D'Amico DJ. Transconjunctival 25-gauge pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling for chronic macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:981-989.
16. Chin HS, Park TS, Moon YS, Oh JH. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and non vitrectomized eyes. *Retina* 2005; 25:556-560.
17. Chang-Lin JE, Burke JA, Peng Q, et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52:4605-4609.
18. Shousha MA, Yoo SH. Cataract surgery after pars plana vitrectomy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010; 21:45-49.



