CONSIDERACIONES SOBRE EL USO DE TRIAMCINOLONA INTRAVÍTREA

CONSIDERATIONS ABOUT INTRAVITREAL TRIAMCINOLONE USE

GÓMEZ-ULLA F¹, LÓPEZ GÁLVEZ MI²

Desde hace muchos años, los oftalmólogos tenemos una gran experiencia en la utilización de la vía intraocular para inyectar diferentes fármacos, gases o aceites que han permitido la curación o el control de muchas enfermedades oculares —recientemente se utiliza de manera rutinaria para la inyección de fármacos antiangiogénicos—. También la inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona (Trigon Depot®) es ampliamente usada por numerosos oftalmólogos en muchos países del mundo, y en la literatura científica existe numerosas publicaciones que describen sus indicaciones, seguridad y efectos adversos, así como las medidas oportunas para minimizar estas complicaciones. Sólo en PubMed existen 131 publicaciones bajo el epígrafe Intravitreal triamcinolone and retina.

En nuestro país existen dos ensayos clínicos en ejecución aprobados por la Agencia Española del Medicamento para evaluar la seguridad y eficacia de las inyecciones intravítreas de Trigon en Edema Macular Diabético (EudraCT 2005-001385-14) y en Neovascularización coroidea en la DMAE (EudraCT 2005-001324-36). En otros países como en Estados Unidos hay otros ensayos similares en marcha como por ejemplo el SCORE (Standard Care vs COrticosteroid for Retinal vein occlusion).

La práctica del uso de medicamentos «off label», es decir su utilización por una vía o para una indicación no cubierta por la aprobación inicial, no es ni nueva ni infrecuente en oftalmología o en otras especialidades. En el caso del Trigon, se recurre principalmente a su uso intravítreo en diferentes situaciones (1,2): 1. Como medicación única en

edema macular diabético o edema macular secundario a oclusiones venosas de la retina, uveítis o edema macular posquirúrgico. 2. Como medicación asociada a terapia fotodinámica en el caso de neovascularización coroidea secundaria a DMAE o miopía patológica (3). 3. Como coadyuvante quirúrgico en el pelado de la hialoides posterior, membranas epirretinianas y visualización del vítreo.

Sin embargo, y aunque son muchos los trabajos que avalan su utilidad, es preciso tener en cuenta una serie de consideraciones con respecto a su uso. En primer lugar, que si bien estamos ante un fármaco de eficacia demostrada y admitida por la comunidad científica y cuya utilización puede por ello ampararse en la *lex artis*, no está sin embargo disponible en forma de especialidad farmacéutica autorizada para su uso intraocular, por lo que la legislación española vigente en el momento actual obliga a su empleo como uso compasivo.

Tal y como se refleja en el artículo 28 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero (4), se entiende por uso compasivo «la utilización de principios activos en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas». La clave está en que este procedimiento sólo debe utilizarse en situaciones límite o especiales en las que las herramientas empleadas habitualmente en la práctica médica no son capaces de dar la respuesta esperada y para las que no se dispone de alternativas viables. En el caso de los medicamentos de uso compasivo el médico se convierte en promotor y actúa bajo su exclusiva responsabilidad. Por ello y como se contempla en el

¹ Doctor en Medicina. Presidente de la Sociedad Española de Retina y Vítreo. Universidad de Santiago de Compostela. ITO.
E-mail: ciulla@usc.es

² Doctora en Medicina. IOBA. Universidad de Valladolid.
E-mail: maribel@ioba.med.uva.es

Real Decreto mencionado, en las condiciones que en él se indican, el consentimiento informado resulta absolutamente imprescindible. Ahora bien, en ningún caso la aplicación de tratamientos compasivos debe considerarse como una obligación del médico, inherente al compromiso deontológico que le vincula con su paciente, y el no aplicarlos tampoco implica desatención o abandono. No se puede obviar que estamos ante un fármaco y un procedimiento no exentos de efectos secundarios, siendo los más relevantes los que se detallan a continuación y de los que debe ser plenamente consciente el paciente.

Las endoftalmitis con cultivo positivo son sin duda alguna la complicación más grave y temida por la mayoría de los oftalmólogos. Su incidencia es inferior al 1% presentándose entre el primero y el decimoquinto día después de la inyección. El germen más frecuentemente aislado en estos casos es el estreptococo y su incidencia disminuye mucho cuando se extreman las condiciones de asepsia (5). También pueden aparecer endoftalmitis con cultivo negativo (estériles) (6) y pseudoendoftalmitis (7). Se trata de un proceso inflamatorio, posiblemente de origen tóxico en relación al vehículo, cuya aparición también puede reducirse de forma significativa si se purifica la triamcinolona antes de la inyección siguiendo alguno de los protocolos vigentes publicados.

Pero sin duda alguna los efectos secundarios más frecuentes son la hipertensión ocular (31%) (8), que se controla en la mayoría de los casos con tratamiento médico hipotensor aunque a veces es necesario recurrir a la cirugía filtrante (1%), y las cataratas (15-20%).

Una vez firmado el consentimiento el paciente asume junto al médico los riesgos del tratamiento. Éste es sin duda uno de los aspectos médico legales más importantes. La *lex artis* puede justificar una actuación médica pero no exime del consentimiento informado.

La inyección intravítrea de triamcinolona fue utilizada por primera vez en clínica por Domínguez en 1993 para tratar pacientes con edema macular o neovascularización coroidea, y posteriormente por Penfold en 1995 para la DMAE húmeda, pero es especialmente en retinopatía diabética (9) y a partir de finales de los 90 cuando empiezan a publicarse los primeros resultados obtenidos en pacientes con edema macular diabético refractario al tratamiento láser. El aumento de la prevalencia de la diabetes, el

fracaso del tratamiento láser en el control del edema macular diabético difuso y la pérdida progresiva de visión que sufren estos pacientes ha favorecido la búsqueda, por parte tanto de la industria farmacéutica como de los propios oftalmólogos, de nuevas modalidades terapéuticas capaces de conseguir mejores resultados y en menos tiempo y es por ello que haremos las consideraciones finales sobre esta patología.

De las distintas alternativas que existen en el momento actual, la inyección intravítrea de triamcinolona ha cobrado un protagonismo especial. La obtención, en algunos casos, de resultados espectaculares explica su uso generalizado. Su eficacia se basa en la atenuación de los efectos del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) (10) y en la inhibición del gen precursor del mismo (11) ya que actualmente se admite que el edema macular diabético se produce como consecuencia de la ruptura de la barrera hematorretiniana que se genera en respuesta a la activación de la Proteína Kinasa C (PKC) y del VEGF.

Actualmente y como ya se ha mencionado anteriormente, su uso se ha generalizado, quizá excesivamente, y aunque existen numerosas publicaciones que hablan a favor de la seguridad y eficacia de este procedimiento, las pautas de administración continúan siendo empíricas.

La mayoría de los autores abogan por la dosis de 4 mg siendo necesario repetir la inyección al cabo de unos meses en muchas ocasiones. Esto se explica porque la Diabetes es una enfermedad crónica y porque las características farmacocinéticas de la triamcinolona hacen que la eficacia del tratamiento no perdure en el tiempo y sean muy frecuentes las recidivas. Con objeto de evitar las inyecciones repetidas, algunos autores han optado por asociarla a la foto-coagulación láser (12), sin que exista tampoco ningún protocolo vigente, problema que únicamente se verá resuelto cuando se den a conocer los resultados de los estudios clínicos prospectivos, randomizados y controlados que actualmente están en marcha, como por ejemplo el de la Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (www.DRCR.net) Americano o el ya mencionado anteriormente y financiado por el Instituto de Salud Carlos III y que se desarrolla en el marco de la Red Temática de oftalmología (EudraCT 2005-001385-14) en España y que tienen como objetivo principal evaluar la eficacia de la pauta combinada de triamcinolona y láser en el tratamiento del edema macular diabético difuso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Domínguez A, Gómez-Ulla FJ, Ruiz Moreno JM, Benítez del Castillo JM, Abecia E. Antiinflamatorios y antiangiogénicos intraoculares. Mesa Redonda 80 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Madrid: MacLine SL; 2004.
2. Araiz Iribarren J. Triamcinolona Intravítrea. Arch Soc Esp Oftalmol 2004; 79: 583-585.
3. Marticorena J, Gomez-Ulla F, Fernandez M, Pazos B, Rodriguez-Cid MJ, Sanchez-Salorio M. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone acetate for the treatment of myopic subfoveal choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol 2006; 142: 335-337.
4. Real Decreto 223/2004 de 6 de Febrero. Regulación de ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm. 33 de 7 de Febrero.
5. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, Sears JE, Benz M, Sinesterra JP, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetate injection. Am J Ophthalmol 2003; 136: 791-796.
6. Hernaez-Ortega MC, Soto-Pedre E. Acute reaction to the preservative of Kenacort. Br J Ophthalmol, September 24, 2003. Disponible en: <http://bjo.bmjjournals.com/cgi/eleletters/87/8/972>
7. Marticorena J, Gomez-Ulla F, Romano MR, Luna I. Repeated pseudoendophthalmitis after combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007 May 10; [Epub ahead of print].
8. Bakri SJ, Beer PM. The effect of intravitreal triamcinolone acetate on intraocular pressure. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2003; 34: 386-390.
9. Gomez-Ulla F, Marticorena J, Virgil Alfaro D 3rd, Fernandez M, Rodriguez Mendez E, Roten M. Intravitreal triamcinolone for the treatment of diabetic macular edema. Curr Diab Rev 2006; 1: 99-112.
10. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occluding and zonula occludens 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. J Biol Chem 1999; 274: 23463-23467.
11. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E, Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. Eur J Pharmacol 1998; 341: 309-315.
12. Kang SW, Sa HS, Cho HY, Kim JI. Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetate for diffuse diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 2006; 124: 653-658.