

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE LAS UVEÍTIS NO INFECCIOSAS

Dr. Roberto Gallego Pinazo ¹, Dr. David Salom Alonso ¹, Dr. Salvador García Delpech ¹, Dr. Manuel Díaz Llopis ^{1,2}

¹ Hospital Universitario La Fe de Valencia. Servicio de Oftalmología

² Facultad de Medicina. Universidad de Valencia

1. PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE LAS UVEÍTIS NO INFECCIOSAS

Los trastornos inflamatorios oculares cuentan con un gran potencial de pérdida visual. A la hora de afrontar el tratamiento de un paciente con uveítis es primordial diferenciar si nos encontramos ante un episodio agudo, una fase interbrote o una uveítis crónica, puesto que las actitudes terapéuticas son del todo distintas en cada una de estas circunstancias. Así, en casos de uveítis aguda la estrategia terapéutica debe ser más agresiva y enfocada a corto plazo a fin de controlar de forma rápida y efectiva la actividad inflamatoria intraocular. Para ello el tratamiento fundamental son los corticoides.

En cambio, el tratamiento de los episodios interbrote o las uveítis crónicas requieren una perspectiva temporal más amplia. El planteamiento debe entonces ser moderado y a largo plazo con el objetivo de emplear la mínima cantidad y dosis de fármacos para controlar la inflamación y, al mismo tiempo, inducir el menor número de efectos secundarios no deseados. En este caso se pueden contemplar cinco escalones secuenciales bien definidos que de

manera consecutiva se irán adoptando en casos refractarios al tratamiento pautado (Figura 1).

2. FÁRMACOS EMPLEADOS EN LAS UVEÍTIS NO INFECCIOSAS

2.1 CORTICOIDES

Los corticoides juegan un papel primordial en el control del brote inflamatorio agudo. Sin embargo, la terapia corticoidea aislada, a largo plazo, es incapaz de controlar la inflamación ocular y por lo tanto de prevenir la pérdida visual en los pacientes con uveítis crónicas y debe, desde el inicio, asociarse a otros inmunosupresores “ahorradores de corticoides”, generalmente como primera elección la Ciclosporina A o el Metotrexato.

a. Corticoides en el brote inflamatorio agudo:

Corticoides colirios

Son útiles cuando existe inflamación en el segmento anterior. Los efectos secundarios más relevantes son el aumento de la presión intraocular (PIO) y el desarrollo de cataratas, comunes a los corticoides peri e intraoculares.

Corticoides perioculares

Se administran con una jeringa de insulina y una aguja de 25G, generalmente en la región infero-

externa del globo. El más utilizado es el acetónido de Triamcinolona (TRIGON®), del que se administran 40 mg en 1 ml, repetible hasta un máximo de 5-10 veces con intervalos habitualmente trimestrales.

Corticoides intraoculares

Las inyecciones intravítreas de acetónido de Triamcinolona [4-20 mg en 0,1 ml (TRIGON®)] o de Fosfato de Dexametasona [0,4mg en 0,1 ml (FORTECORTIN®) se reservan para brotes muy graves que afecten a la mácula y/o nervio óptico (segmento posterior). Se han mostrado seguros y eficaces en el tratamiento del edema macular uveítico ⁽¹⁾. Las posibles complicaciones que pueden desarrollar son aumento de PIO (glaucoma), cataratas y endoftalmitis infecciosa o estéril ⁽²⁾.

Corticoides sistémicos

Los corticoides sistémicos orales son especialmente útiles en el control del brote inflamatorio agudo a dosis de 1-1,5 mg/kg/día de Prednisona oral (DACORTIN®). Una vez controlada la inflamación se irá disminuyendo la dosis progresivamente, por ejemplo empezando por reducir 10mg cada 3 días hasta alcanzar 30mg diarios; entonces reduciremos cada vez

menos dosis en intervalos cada vez mayores de tiempo, hasta llegar a una dosis segura de 5 a 10 mg/día, que puede mantenerse durante meses e incluso años (3).

Menos utilizada en el brote agudo de las uveítis, pero igualmente efectiva, es la administración de 1000mg diarios durante 3 días de Metilprednisolona vía intravenosa. Sin embargo será el tratamiento de elección si se asocia afectación del sistema nervioso central (p.e. Síndrome de Vogt Koyanagi Harada). Existe la alternativa de administrar por vía oral estas megadosis de corticoides en una toma única de 1 gramo de Metilprednisolona (SOLUMODERIN®) mezclado con zumo de naranja y asociando suplementos de potasio (BOI-K®) (4).

b. Corticoides de mantenimiento a largo plazo

Corticoides sistémicos

Los corticoides orales, como terapia de mantenimiento, se deben emplear siempre asociados a otros inmunosupresores. Suelen utilizarse dosis de Prednisona (DACORTIN®) de 5-10 mg diarios, que son seguras y no tienden a inducir efectos secundarios a largo plazo para los pacientes. Para evitar en lo posible el desarrollo de efectos secundarios se recomienda la realización de ejercicio físico diario, restricción en la dieta de los hidratos de carbono, así como asociar suplementos de calcio y vitamina D diarios (IDEOS® 2 comprimidos diarios) y de bifosfonatos semanales (FOSAMAX® 1 comprimido semanal), control de la tensión arterial y analítica completa cada 3-5 meses.

Depósitos de corticoides intravítreos
Existen diversos implantes intraoculares que liberan de forma prolonga-



FIGURA 1. Escalones terapéuticos secuenciales en uveítis no infecciosas. El paso al siguiente escalón supone la asociación de éste con el anterior.

da diferentes corticoides (5). Los depósitos intravítreos de Fluocinolona (RETISERT®, MEDIDUR®), Dexametasona (POSURDEX®) o Triamcinolona (SURMODICS®) son sistemas que evitan los efectos sistémicos de los corticoides consiguiendo altos niveles intraoculares durante meses o años (Figuras 2 y 3). Cuentan con un riesgo seguro de catarata (100%) y una alta probabilidad de glaucoma (30%).

2.2. INHIBIDORES DE LINFOCITOS T

Ciclosporina A

La Ciclosporina A (CsA) (SANDIMMUN®) es un fármaco inmunosupresor que actúa sobre las células T circulantes y, por ello, su efecto es más rápido que el de otros inmunosupresores clásicos (Azatioprina, Clorambucilo...), pudiendo observarse su eficacia máxima entre los 7 y 15 días tras el inicio del tratamiento. Al no ser citotóxica sobre los linfocitos, su efecto es dosis dependiente y reversible. Se recomienda una dosis de inicio de 3-5 mg/kg/día

para, una vez controlada la inflamación, reducir 1 mg/kg/día hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 2-3 mg/kg/día (6). Los principales efectos secundarios son la disfunción renal, la hipertensión arterial, la gingivitis y el hirsutismo.

Tacrolimus

El Tacrolimus (FK-506) (PROGRAF®) es un macrólido que cuenta con una potente actividad supresora sobre las células T, la proliferación de linfocitos B dependientes de los T helpers, la formación de linfoquinas y la expresión del receptor para la interleuquina 2. La dosis administrada oscila entre 0,05 y 2 mg/kg/día vía oral (7). Es algo más potente, pero mucho más costoso y difícil de obtener en el Sistema Nacional de Salud, que la CsA. Los efectos secundarios son similares a los de la CsA y, de hecho, la utilización simultánea de ambos es incompatible.

2.3. ANTIMETABOLITOS

Azatioprina

La Azatioprina (IMUREL®) es un fármaco inmunosupresor que interfiere

con la incorporación de purina en el DNA. La dosis utilizada habitualmente es de 50 a 100 mg al día. Actualmente se puede predecir la respuesta a la Azatioprina mediante la determinación en sangre del nucleótido 6-Tioguanina (8). Como efectos secundarios más frecuentes puede desarrollar hepatotoxicidad, alteraciones gastrointestinales y mielosupresión.

Metotrexato

El Metotrexato presenta una moderada acción inmunosupresora, pero cuenta con un excelente perfil de seguridad y tolerancia. En las uveítis se administran por vía oral entre 7,5 y 15 mg en dosis única semanal y su utilidad fundamental es la de servir de “ahorrador de corticoides”. Es el fármaco inmunosupresor de elección en sarcoidosis, en la infancia o para asociar a fármacos biológicos. Los efectos secundarios más frecuentes son las citopenias y los síntomas digestivos.

Micofenolato Mofetilo

El Micofenolato de Mofetilo (CELLCEPT®) bloquea la síntesis de DNA mediante la inhibición de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa. La dosis utilizada va desde 500 mg a 2 g diarios. En pacientes con uveítis es un fármaco útil para ser asociado a los corticoides y la ciclosporina (9). Los efectos secundarios más frecuentes son las molestias gastrointestinales.

2.4. AGENTES ALQUILANTES

En general, los agentes alquilantes son inmunosupresores en desuso por los importantes problemas que asocian. Por un lado, a largo plazo, pueden inducir la aparición de neoplasias (leucemias, linfomas); por otro, pueden presentar un efecto “explosivo” sobre el sistema hema-

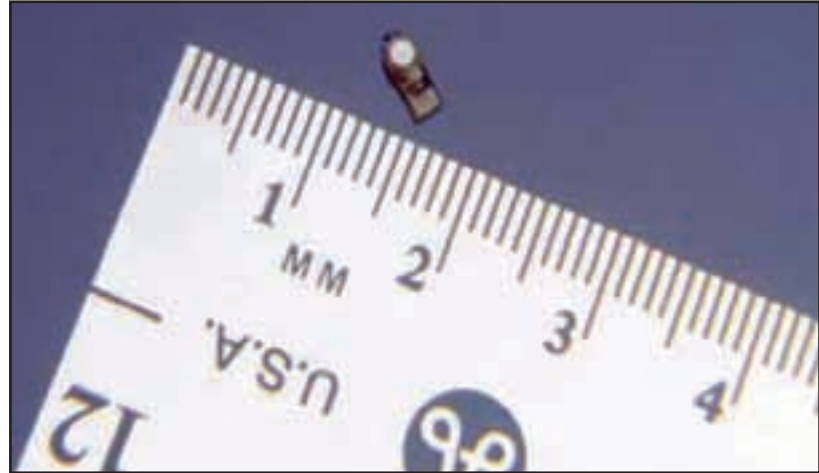


FIGURA 2. Implante RETISERT® que libera fluocinolona de forma prolongada durante 36 meses



FIGURA 3. Implante MEDIDUR® que libera fluocinolona (izquierda) e implante SURMODICS® que libera triamcinolona (derecha)

topoyético (“todo o nada”), produciendo pancitopenias bruscas. En sujetos jóvenes debe evitarse su empleo, reservándose exclusivamente para casos especialmente refractarios de uveítis en ancianos.

Clorambucilo

El Clorambucilo (LEUKERAN®) es un agente alquilante de acción lenta. La dosis utilizada es de 2-5mg/día. Se tarda de 1 a 3 meses para observar el efecto inmunosupresor. Puede emplearse en forma de dosis de choque con incremento y reducción progresivas de las dosis (10).

Ciclofosfamida

La Ciclofosfamida (CITOXAN®) es un agente alquilante de acción rápida que se administra a dosis de 20-100mg al día por vía oral. Los pulsos de 750-1000mg de Ciclofosfamida

intravenosa cada 4 semanas, también se han mostrado eficaces en casos resistentes, siendo esta una vía de administración alternativa muy atractiva que reduce la toxicidad sobre el sistema urinario. Es típica la cistitis hemorrágica como efecto adverso, debiendo recomendar la ingesta abundantes de líquidos durante el tratamiento.

2.5. TERAPIAS BIOLÓGICAS

La progresiva mejoría del conocimiento básico del sistema inmune ha permitido el desarrollo de nuevos tratamientos conocidos como biológicos. Éstos constituyen uno de los avances más notorios en los últimos años en el tratamiento de las uveítis no infecciosas. Incluyen gran variedad de fármacos con mecanismos de acción diferentes pero que, por lo general, incluyen a anticuerpos mo-

noclonales, dirigidos contra marcadores de superficie celular, o a formas recombinantes de moléculas inhibitorias naturales.

Previamente al inicio del tratamiento con terapias biológicas, es imprescindible descartar la existencia de patologías como tuberculosis latente o enfermedades desmielinizantes, que pueden ser agravadas con el uso de estos tratamientos.

Infliximab

El Infliximab (REMICADE®) es un anticuerpo monoclonal quimérico cuyo mecanismo de acción consiste en bloquear el TNF- α , una citoquina producida por gran variedad de células que presenta múltiples actividades proinflamatorias. La administración consiste en infusión intravenosa de 5-10 mg/kg de Infliximab cada 1-2 meses. Una vez conseguida la inactivación de la enfermedad se disminuye al máximo la dosis de corticoides (5-15 mg/día) y la dosis y número de fármacos inmunosupresores para mantener al paciente libre de brotes. El Infliximab es considerado como un fármaco con baja toxicidad aunque son frecuentes las reacciones durante la infusión, generalmente tratadas sin consecuencias con antihistamínicos y analgésicos. Es conveniente asociar Metotrexato a fin de disminuir la producción de autoanticuerpos asociada a las infusiones múltiples.

Adalimumab

El Adalimumab (HUMIRA®) es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado dirigido contra el TNF- α , que se administra en inyección subcutánea a dosis de 40mg cada 2 semanas. Cuando hemos observado recurrencias con esta pauta administramos 40mg de Adalimumab semanalmente, mejorando el con-

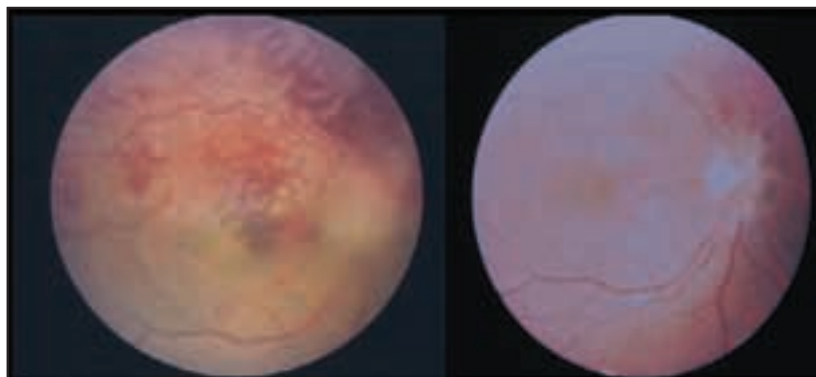


FIGURA 4. Paciente con tromboflebitis en el ojo derecho secundaria a Enfermedad de Behçet. Aspecto inicial (izquierda) y tras 4 semanas de tratamiento con prednisona y ciclosporina A (derecha)

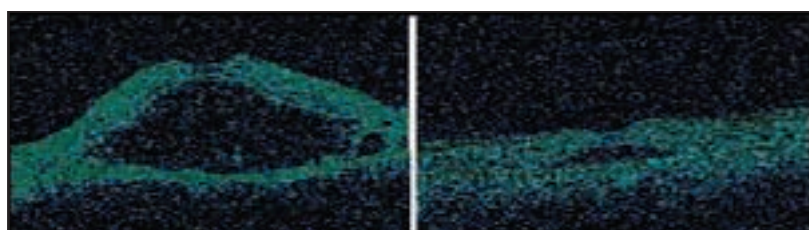


FIGURA 5. Paciente con Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. La imagen muestra la tomografía de coherencia óptica de la mácula del ojo derecho al debut, con desprendimiento seroso marcado (izquierda) y la extraordinaria mejoría tras 4 días de megadosis orales de Metilprednisolona (derecha)

trol de la enfermedad⁽¹¹⁾. El efecto secundario más frecuente del Adalimumab es el desarrollo de una reacción autolimitada en lugar de la inyección.

En resumen, el Adalimumab cuenta con las siguientes ventajas frente al Infliximab: al ser totalmente humanizado tiene mucho menor riesgo de desarrollar reacciones; además, la administración subcutánea es más cómoda, tanto para el paciente como para el médico (totalmente ambulatorio, sin ingreso hospitalario y sin hacer uso del hospital de día). Por todo ello, se constituye en el tratamiento biológico de elección en uveítis.

Etanercept

El Etanercept (ENBREL®) es un análogo del receptor del TNF que se une a las citoquinas libres TNF- α y TNF- β bloqueándolas. Se administra vía subcutánea a dosis de 0,4mg/kg dos

veces a la semana. Consideramos que es un fármaco de escasa utilidad en el tratamiento de las uveítis, dado que su eficacia es muy inferior a la de Infliximab o Adalimumab.

Alemtuzumab

El Alemtuzumab (CAMPATH®) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la molécula CD52 que se encuentra en la superficie de linfocitos y monocitos. Existe experiencia respecto a su uso en las inflamaciones oculares documentada en casos puntuales⁽¹²⁾.

Rituximab

El Rituximab (MABTHERA®) es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano que se une específicamente al antígeno CD20 de los linfocitos B, induciendo la muerte celular por apoptosis. Dada su actividad, es especialmente útil en los síndromes mascarada por linfomas intraoculares. La experiencia en el

contexto de las inflamaciones intraoculares se limita a casos clínicos puntuales⁽¹³⁾.

Efalizumab

Efalizumab (RAPTIVA®) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la integrina CD11a, subunidad alfa de la proteína LFA-1 que participa en la presentación de antígenos y en la adhesión de los linfocitos T al endotelio vascular. Se administra una dosis semanal de 125 mg por vía subcutánea. Ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada o grave. Se ha mostrado eficaz en el tratamiento del edema macular asociado a uveítis intermedias y posteriores⁽¹⁴⁾.

Daclizumab

El Daclizumab (ZENAPAX®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la subunidad- α del receptor de la IL-2 en la superficie de los linfocitos T alterando su diferenciación y proliferación⁽¹⁵⁾. A pesar de su gran eficacia y excelente tolerancia, este fármaco va a ser retirado en el presente año por el propio laboratorio.

Tocilizumab

El Tocilizumab (ACTEMRA®) es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea el receptor de la IL-6, siendo útil en casos de artritis reumatoide refractaria a terapias biológicas.

2.6.FÁRMACOS BIOLÓGICOS INTRAVÍTREOS

Inhibidores del Factor Vascular de Crecimiento Endotelial (VEGF)

El edema macular cistoideo (EMC) es una de las principales causas de alteración visual permanente en el contexto de la inflamación intraocular⁽¹⁶⁾. Si bien los tratamientos que redu-

cen dicha inflamación suelen mejorar el engrosamiento del territorio macular, en ocasiones puede existir un EMC refractario a la terapia antiinflamatoria. Asimismo, pueden desarrollarse complejos neovasculares subretinianos inflamatorios en la región macular que produzcan un deterioro visual notable. En estos casos, el empleo de fármacos inhibidores del VEGF puede resultar de gran utilidad dado que cuentan con una extraordinaria efectividad en neutralizar el aumento de la permeabilidad vascular a nivel local. No obstante, el efecto se prolonga sólo durante un período de tiempo tras su administración (4-6 semanas habitualmente). Se inyectan bajo anestesia tópica mediante una punción intraocular en la cavidad vítrea a través de la pars plana del ojo con una aguja de 30 ó 32 Gauge. Los fármacos inhibidores del VEGF de que disponemos en la actualidad son Bevacizumab (AVASTIN®), Pegaptanib (MACUGEN®) y Ranibizumab (LUCENTIS®). Existen publicaciones que confirman la eficacia de estos agentes frente al EMC secundarios a uveítis^(17,18), por lo que deben tenerse en consideración al plantear una estrategia terapéutica.

Plasmina Autóloga

La inyección intravítrea de plasmina autóloga produce una vitreólisis farmacológica que puede resultar de gran utilidad en la resolución de EMC refractarios asociados a uveítis. La técnica de obtención de plasmina es sencilla a partir del plasma del propio paciente mezclado con uroquinasa⁽¹⁹⁾ y su empleo puede evitar la cirugía de vitrectomía en casos seleccionados.

3.SEGUIMIENTO

Para el seguimiento de los pacientes con uveítis no infecciosas nos tendremos que fijar en 4 aspectos:

1) Monitorización de la aparición de brotes agudos, pues su frecuencia nos indicará el grado de control inmunosupresor que tenemos del paciente. Como regla general debemos considerar que un paciente está mal controlado y, por lo tanto, precisa subir un escalón en el plan terapéutico cuando el paciente presente cualquier brote agudo en un año relativamente grave (agudeza visual por debajo del 50% inicial).

2) Monitorización del desarrollo de complicaciones oftalmológicas como el desarrollo de cataratas, edema macular quístico, glaucoma, neovascularización retiniana o hemorragias vítreas. Estas complicaciones por sí solas pueden ser causa de una disminución grave de la agudeza visual si no se detectan y tratan correctamente.

3) Monitorización del desarrollo de efectos adversos sistémicos de los tratamientos empleados. Basta con la realización trimestral de una analítica completa comprobando función renal y hepática, hemograma y control de tensión arterial.

4) Vigilar las posibles manifestaciones generales de las distintas patologías autoinmunes que estamos tratando para poder alertar a los médicos internistas que tengamos alrededor.

4.PERLAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS UVEÍTIS NO INFECCIOSAS

Una uveítis no infecciosa, por lo general, obliga a diseñar y comenzar un *tratamiento crónico anti-recidivas* por el riesgo potencial de cegue-

ra uni o bilateral en cualquier futuro brote. El tratamiento deberá ser mantenido al menos entre 1 y 10 años, dependiendo de la patología y del caso particular.

Dicho *tratamiento anti-recidivas* debe comenzar con.

1. Corticoides orales a dosis bajas: Prednisona (DACORTIN®), 5-10 mg/día.

Prevención de efectos secundarios cortisónicos: Vitamina D + Calcio (IDEOS® 2 comprimidos al día) y Bifosfonatos (FOSAMAX® 1 comprimido a la semana).

2. Ciclosporina A (SANDIMMUN®), 3-5 mg/kg/día en pacientes menores de 40 años.

Metotrexato sería una buena alternativa a la CsA.

3. Azatioprina (IMUREL®) o Micofenolato (CELLCEPT®) son el tercer escalón terapéutico si siguen existiendo episodios inflamatorios.

Tacrolimus (PROGRAF®) sería una alternativa a ellos, recordando no asociarlo con la Ciclosporina.

4. En caso de recidivas a pesar de lo anterior el Adalimumab (HUMIRA®) es el tratamiento de elección, aunque existen otras opciones (Infliximab, Daclizumab). Su alta eficacia y mayor experiencia hacen plantear el ascenderlos al segundo o tercer escalón.

5. En último lugar, aunque debe procurarse evitar su empleo, quedaría la asociación de agentes alquilantes como Clorambucilo (LEUKERAN®) o Ciclofosfamida (CITOXAN®).

ma: the past, the present, and the future. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53(2): 139-149.

2. Wang LC, Yang CM. Sterile endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Ocul Immunol Inflamm.* 2005; 13(4): 295-300.

3. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, Nussenblatt RB, Stiehm R, Tessler H, Van Gelder RN, Whitcup SM, Yocum D. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130(4): 492-513.

4. Pascual AM, Boscá I, Coret F, Escutia M, Bernat A, Casanova B. Evaluation of response of multiple sclerosis (MS) relapse to oral high-dose methylprednisolone: usefulness of MS functional composite and Expanded Disability Status Scale. *Eur J Neurol.* 2008; 15(3): 284-288.

5. Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF, Pearson PA, Comstock TL. Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126(9): 1191-1201.

6. Díaz-Llopis M, Cervera M, Menezo JL. Cyclosporin A treatment of Behçet's disease: a long-term study. *Curr Eye Res.* 1990; 9 Suppl: 17-23.

7. Figueroa MS, Ciancas E, Orte L. Long-term follow-up of tacrolimus treatment in immune posterior uveitis. *Eur J Ophthalmol.* 2007; 17(1): 69-74.

8. Roblin X, Biroulet LP, Phelip JM, Nancey S, Florie B. A 6-thioguanine nucleotide threshold level of 400 pmol/8 x 10(8) erythrocytes predicts azathioprine refractoriness in patients with inflammatory bowel disease and normal TPMT activity. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(12): 3115-3122.

9. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet.* 1995; 345: 1321-1325.

10. Goldstein DA, Fontanilla FA, Kaul S, Sahin O, Tessler HH. Long-term follow-up

of patients treated with short-term high-dose chlorambucil for sight-threatening ocular inflammation. *Ophthalmology.* 2002; 109: 370-377.

11. Díaz-Llopis M, García-Delpech S, Salom D, Udaondo P, Hernández-Garfella M, Bosch-Morell F, Quijada A, Romero FJ. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008; 24(3): 351-361.

12. Dick AD, Meyer P, James T, Forrester JV, Hale G, Waldmann H, Isaacs JD. Campt-1H therapy in refractory ocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84: 107-109.

13. Sadreddini S, Noshad H, Molaeeffard M, Noshad R. Treatment of retinal vasculitis in Behçet's disease with rituximab. *Mod Rheumatol.* 2008; 18: 306-308

14. Faia LJ, Yeh S, Wroblewski KJ, Lew J, Nussenblatt RB. Efalizumab (Raptiva) for the Treatment of Macular Edema Associated With Intermediate or Posterior Uveitis American Academy of Ophthalmology Annual Meeting. Scientific poster communication (P0138). Atlanta. 2008

15. Hernández Garfella ML, Díaz-Llopis M, Salom D, Cervera E. Recurrent uveitis and therapy with monoclonal antibody (daclizumab). *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2004; 79(12): 593-598.

16. Tranos PG, Wickregmashinge SS, Strangos NT. Macular Edema. *Surv Ophthalmol.* 2004; 49: 470-490.

17. 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: 41-45.

18. Amselem L, Díaz-Llopis M, Cervera E, Salom D, Fuste F, Montero J. Pegaptanib sodium for acute retinal necrosis-induced macular oedema. *Acta Ophthalmol.* 2008.

19. Díaz-Llopis M, Udaondo P, Salom D, García-Delpech S, Romero FJ. Intravitreal autologous plasmin without associated-vitreotomy. Pharmacological vitreolysis, a perfeccionated method using urkinase. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2008; 22(9): 1180-1182.



BIBLIOGRAFÍA

1. Cunningham MA, Edelman JL, Kaushal S. Intravitreal steroids for macular ede-