



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

“MANUEL VELÁSICO SUÁREZ”

“DETERMINACION DE CONCENTRACIONES EN PLASMA DE LOS METABOLITOS METILPREDNISOLONA Y PREDNISOLONA POSTERIOR A LA INYECCION RETROBULBAR DE ACETATO DE METILPREDNISOLONA EN PACIENTES CON NEURITIS OPTICA.”

T E S I S

QUE PARA OBTENER LA SUB-ESPECIALIDAD DE:

OFTALMOLOGÍA NEUROLÓGICA

PRESENTA EL:

DR. JOSE ISABEL POZOS DOMINGO

TUTOR:

DR. MANUEL ENRIQUE ESCANIO CORTÉS



MÉXICO D.F.

ENERO 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo fue realizado en los Departamentos de Neuro-Oftalmología, y en el Laboratorio de Neuro- Química del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, de Marzo del 2013 a diciembre de 2013, bajo la asesoría del Dr. Manuel Enrique Escanio Cortés y de la Dra. Dinora F. González Esquivel.

AUTORIZACIONES

**DR. NICASIO ARRIADA MENDICOA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA
Y NEUROCIRUGÍA “MANUEL VELASCO SUÁREZ”**

**DR. DAVID LOZANO ELIZONDO
TITULAR DEL CURSO DE NEURO-OFTALMOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA
Y NEUROCIRUGÍA “MANUEL VELASCO SUÁREZ”**

**DRA. IRENE GONZÁLEZ OLHOVICH
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE NEURO-OFTALMOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA
Y NEUROCIRUGÍA “MANUEL VELASCO SUÁREZ”**

**DR. MANUEL ENRIQUE ESCANIO CORTÉS
MÉDICO ADSCRITO DE LA DIVISIÓN DE NEURO-OFTALMOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA
Y NEUROCIRUGÍA “MANUEL VELASCO SUÁREZ”**

AGRADECIMIENTOS.

A Dios.

Fuente de vida e inspiración por permitirme avanzar, lograr un objetivo más, dando firmeza y solidez a mi profesión.

A mi esposa e hija.

Por incitarme, apoyarme, comprenderme en momentos aciagos.

Al Instituto Nacional de Neurología Y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Por la oportunidad de continuar mi formación académica.

A mis maestros

El Dr. David Lozano Elizondo, Dra. Irene González, Dr. Enrique Escanio Cortés, Dra. Tamar Gómez Villegas, por su encomiable labor de dirigir la formación de médicos neuro oftalmólogos en México.

ÍNDICE

Glosario	7
Relación de figuras y tablas	9
Resumen	10
1. Introducción	11
2. Antecedentes	12
3. Hipótesis.....	15
4. Objetivo	15
5. Metodología.....	16
5.1. Tipo de estudio	
5.2. Pacientes	
5.2.1 Criterios de selección	
5.2.2 Criterios de exclusión	
5.2.3 Criterios del departamento de oftalmología neurológica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velazco Suarez” para tratamiento con acetato de metilprednisolona por inyección retrobulbar	
5.3. Procedimientos	
5.3.1. Inyección de acetato de metilprednisolona retrobulbar.	
5.3.2. Formación de grupos experimentales.	
5.3.2. Medición de las concentraciones plasmáticas de metilprednisolona y prednisolona.	

6. Resultados	22
7. Discusión.....	24
8. Conclusiones.....	27
9. Perspectivas.....	27
10. Referencias	28

GLOSARIO.

C_{max}, concentración máxima.

DM 2, diabetes mellitus 2.

EDTA, ácido etilendiaminotetraácetico.

EM, esclerosis múltiple.

Glu, glucemia.

gr, gramo.

HPLC, cromatografía líquida de alta eficacia.

hrs, horas.

Kg, kilogramo.

mg, miligramo.

ml, mililitro.

mm, milímetro.

µg, microgramo.

NMO, neuromielitis óptica.

NO, neuritis óptica.

NOIA-NA, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.

OD, ojo derecho.

OI, ojo izquierdo.

1ra, primera.

2da, segunda.

RELACIÓN DE FIGURAS, TABLAS Y GRAFICAS.

Figura 1, material utilizado para inyección retrobulbar de acetato de metilprednisolona.

Figura 2, Inyección retrobulbar de acetato de metilprednisolona.

Figura 3, Esquema del sitio de depósito del acetato de metilprednisolona.

Tabla 1, Características de la población estudiada.

Tabla 2, Concentraciones plasmáticas de metilprednisolona obtenidos posterior a la inyección retrobulbar de 40 mg/ml de acetato de Metilprednisolona.

Grafica 1, Distribución de las concentraciones plasmáticas de metilprednisolona.

RESUMEN

El acetato de metilprednisolona, se ha utilizado en oftalmología desde 1961 por vía retrobulbar para tratar diversos padecimientos obteniéndose los mismos resultados clínicos comparado con el uso sistémico de metilprednisolona mediante pulso terapia. La ventaja conocida de la inyección retrobulbar es que evita los efectos sistémicos del corticoesteroide en el paciente y además de que al poseer un vehículo de depósito, la metilprednisolona actúa localmente por mayor tiempo. Se han realizado estudios que demuestran su presencia en la conjuntiva y tejido subconjuntival hasta por 15 días, cuando se inyecta de manera subconjuntival, sin embargo no existe evidencia en la literatura si ocurre lo mismo cuando se inyecta por vía retrobulbar, hasta la fecha se desconoce las concentraciones alcanzados de los metabolitos de acetato de metilprednisolona tanto en plasma como en el líquido cefalorraquídeo posterior a su inyección por vía retrobulbar. Por lo que bajo estas consideraciones el objetivo de este estudio es determinar los niveles en plasma de los metabolitos metilprednisolona y prednisolona posterior a la inyección de acetato de metilprednisolona retrobulbar en pacientes con neuritis óptica.

1. INTRODUCCIÓN

La terapia con corticosteroides se ha usado en enfermedades oculares desde 1951, casi desde el momento en que estuvo disponible. El entusiasmo inicial para tratamientos oculares con este fármaco se tradujo en una apreciación de sus principales indicaciones, reconociéndose casi al mismo tiempo sus complicaciones oculares y sistémicas.¹ Dentro de las indicaciones para el uso de corticoides tanto sistémico como retrobulbar se encuentra la neuritis óptica (NO) el cual es una inflamación del nervio óptico que puede tener muchas causas, en pacientes adultos jóvenes puede estar asociado a enfermedades desmielinizantes como esclerosis múltiple (EM), neuromielitis óptica (NMO), infecciosas, autoinmunes y en un bajo porcentaje aún puede considerarse como neuritis óptica aislada^{2,3,4}. En los casos asociados a EM, es común que la NO sea la primera manifestación del proceso desmielinizante crónico⁵. También se reconocen como causas de NO, los procesos infecciosos que implica las órbitas y/o los senos paranasales^{6,7}. O bien las infecciones sistémicas virales y bacterianas^{8,9,10,11}. La NO también puede ocurrir en el contexto de enfermedades autoinmunes como granulomatosis de Wegener, lupus y síndrome antifosfolípidos principalmente¹².

Otras neuropatías ópticas, susceptibles a ser tratados con corticoides son la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA), neuropatías ópticas compresivas y hereditarias¹³.

Las diversas patologías oculares mencionadas pueden precisar tratamientos prolongados con corticoides tanto sistémicos como intra orbitarios^{14,15}.

El uso sistémico de los corticosteroides a altas dosis y de manera frecuente como puede ocurrir en el manejo de la neuritis óptica puede asociarse con efectos secundarios graves^{16,17,18} y se ha recomendado el uso de corticoides intravenosos en pacientes con pérdida visual severo o bilateral^{19,20,21}.

2. ANTECEDENTES

El uso de metilprednisolona de depósito por vía retrobulbar se comenzó a utilizar desde 1961 por Gebertt²² y en 1964 por Klodell²³. Aunque en algún momento se tuvo en mal concepto la administración de corticoides de manera intra orbitaria poniendo en tela de juicio su seguridad y eficacia^{24,25}, en la actualidad se acepta que puede reducir estos efectos adversos. Mientras que la inyección subconjuntival de corticoesteroide produce solo niveles terapéuticos en la córnea y el humor acuoso, mediante la administración retrobulbar se puede obtener concentraciones terapéuticas en el polo posterior aún desconocidas en vítreo, retina y coroides, sin aparentes efectos sistémicos secundarios²⁶. Por lo tanto se le ha considerado una forma eficaz y segura de conseguir concentraciones intraoculares de corticosteroides. La absorción del fármaco para llegar al vítreo mediante esta vía de administración puede ser por difusión trans- escleral o por absorción sistémica de la inyección retrobulbar. En un estudio en animales Bodker et al²⁷ después de una inyección retrobulbar de dexametasona en un solo ojo no se encontraron diferencias significativas en los niveles intraoculares del fármaco entre el ojo tratado y el ojo contralateral, por lo que ellos consideraron que la

absorción es esencialmente hematógica. Las posibles complicaciones de la inyección de corticoides por esta vía que se han descrito son la perforación del globo ocular, elevación intratable de la presión ocular, cicatrización conjuntival y corneo escleral, oclusión vascular por embolización, compresión del nervio óptico, proptosis, atrofia de la grasa, despigmentación y granuloma relacionado con el vehículo de depósito (metilcelulosa)²⁸.

Por lo general se prefiere la prednisolona que la hidrocortisona, tanto para uso local y sistémico, ya que se ha encontrado que es eficaz en una dosis más baja²⁹. Sin embargo para la inyección subconjuntival, y retrobulbar se usa la preparación de liberación prolongada de metilprednisolona, la cual es bien tolerada. La triamcinolona también se ha utilizado para la inyección orbitaria, por esta vía, las altas concentraciones del medicamento se liberan en el segmento posterior del ojo por al menos durante una semana después de una inyección y en la práctica, ocasionalmente es necesario repetir la inyección en menos de quince días³⁰. Para uso local, la dexametasona es más poderoso que la prednisolona, pero produce más problemas con el aumento de la presión ocular³¹. La elección del tratamiento es determinado en gran medida por la estructura ocular que el fármaco debe de alcanzar, aunque puede optarse por un cambio en la vía de administración de tópica a depósito o de este a tratamiento sistémico por la falta de respuesta a un método anterior. El uso de inyecciones intra orbitarias protege a muchos pacientes de los efectos secundarios sistémicos, debido al uso de una dosis mucho más pequeña³².

Por vía intravenosa en la terapia con bolos se utiliza succinato sódico de metilprednisolona, mientras que para la administración retrobulbar se utiliza

acetato de metilprednisolona el cual contiene metilcelulosa como vehículo de depósito. *In vivo*, la colinesterasa hidroliza rápidamente el succinato sódico de metilprednisolona. El metabolismo de la metilprednisolona es por vía hepática y es cualitativamente similar al metabolismo del cortisol, siendo los metabolitos principales el 20-beta-hidroximetilprednisolona y 20-beta-hidroxi-6-alfa-metilprednisolona los cuales se excretan principalmente por la orina como glucurónidos, sulfatos y compuestos no conjugados.

La infusión intravenosa de una dosis de 30 mg/kg de metilprednisolona administrada durante 20 minutos ó 1.0 gr administrado durante 30-60 minutos requiere aproximadamente 15 minutos para alcanzar la concentración máxima (Cmax) en plasma la cual es de alrededor de 20 µg/ml. Aproximadamente 25 minutos después de una inyección intravenosa de 40 mg, el pico plasmático de metilprednisolona es de 42-47 µg/100 ml. La administración intramuscular de 40 mg de metilprednisolona produce Cmax en plasma cercanos a 34 µg/100 ml después de 120 minutos. A pesar de que la inyección intramuscular produce niveles plasmáticos más bajos que la inyección intravenosa, los valores plasmáticos persisten por períodos más prolongados, resultando que ambas formas de administración conducen a cantidades equivalentes de metilprednisolona.

La vida media plasmática de la metilprednisolona es de 2,3 a 4 horas y parece no depender de la vía de administración. La vida media tisular es de 12 a 36 horas. La actividad intracelular del glucocorticoide muestra una clara diferencia entre la vida media plasmática y la vida media farmacológica. La actividad

farmacológica persiste en el plasma aún después que las cantidades medibles del fármaco han desaparecido.

3. HIPÓTESIS

Las concentraciones de los metabolitos metilprednisolona y prednisolona alcanzados en el plasma sanguíneo posterior a la inyección de acetato de metilprednisolona retrobulbar son iguales a las concentraciones reportadas posteriores a la inyección de acetato de metilprednisolona intramuscular.

4. OBJETIVOS

Objetivo principal

Medir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos metilprednisolona y prednisolona posterior a la inyección de acetato de metilprednisolona retrobulbar .en pacientes con neuritis óptica.

Objetivo secundario

Comparar las concentraciones plasmáticas de los metabolitos metilprednisolona y prednisolona obtenidos posterior a la inyección retrobulbar de acetato de metilprednisolona Vs los reportados en la literatura cuando se inyecta por vía intramuscular.

5. METODOLOGÍA

5.1 Tipo de estudio

Estudio experimental, observacional, prospectivo, longitudinal.

5.2. Pacientes.

La población de estudio fueron 5 pacientes adultos de sexo indistinto del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velazco Suarez” con diagnóstico de neuritis óptica de cualquier etiología, ó con diagnóstico de neuropatía óptica isquémica que acudieron de primera vez al servicio de Oftalmología Neurológica y que de acuerdo a los lineamientos establecidos fueron candidatos a recibir tratamiento con acetato de metilprednisolona retrobulbar, con quienes se formó un solo grupo de 5 pacientes.

5.2.1. Criterios de selección.

Pacientes adultos de sexo indistinto, que cursaron con diagnóstico de neuritis óptica y neuropatía óptica isquémica, que de acuerdo a los

protocolos del departamento de oftalmología neurológica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velazco Suarez” ameritaron tratamiento con acetato de metilprednisolona por inyección retrobulbar.

5.2.2. Criterios de exclusión.

Pacientes del sexo femenino embarazadas, pacientes que cursaban con síndrome de Cushing, DM2 descontrolado, pacientes que ya habían recibido tratamiento con corticoesteroides previamente en un plazo de 30 días.

5.2.3. Criterios del departamento de oftalmología neurológica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velazco Suarez” para tratamiento con acetato de metilprednisolona por inyección retrobulbar.

1. Pacientes con neuritis óptica de etiología ó neuropatía óptica isquémica,
2. Capacidad visual de 20/400 o peor.
3. Alteración cromática importante.
4. Alteración campimétrica sugestiva de neuritis óptica o neuropatía óptica isquémica.
5. Fondo de ojo con papila edematosa o papila normal compatible con neuritis óptica anterior o retrobulbar.

5.3. Procedimientos

5.3.1 Inyección de acetato de metilprednisolona retrobulbar.

A) Material

1. Acetato de metilprednisolona 40 mg/ml, (depo-medrol, laboratorios Pfizer)
2. Lidocaína simple al 2%.
3. Tetracaína (ponti ofteno).
4. Jeringa de 5 ml.
5. Aguja hipodérmica de 22 G. 32 mm.
6. Guantes estériles.
7. Gasas estériles.
8. Deposito con torundas embebidas de alcohol.
9. Cubre bocas.
10. Bata estéril.

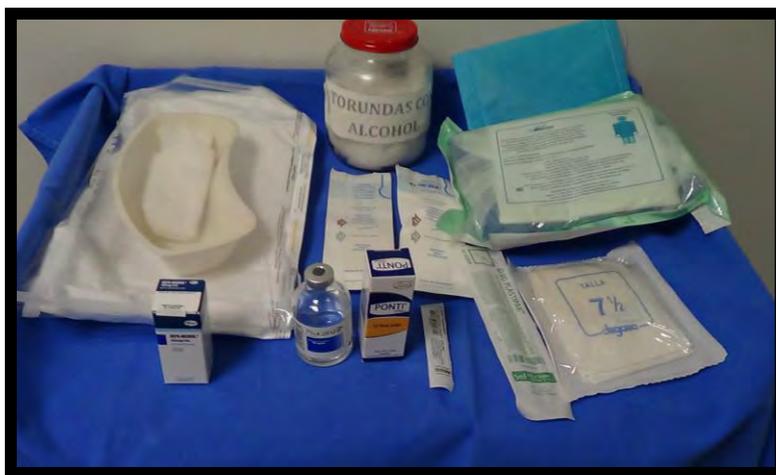


Fig.1. material utilizado para inyección retrobulbar de acetato de metilprednisolona.

B) Preparar el material.

1. Colocarse el cubre bocas.
2. Lavado de manos con jabón quirúrgico o isodine.
3. Colocarse la bata estéril.
4. Calzado de guantes estériles.
5. Abrir las gasas estériles.
6. Agitar el fármaco y cargar 2 ml de acetato de metilprednisolona en la jeringa de 5 ml asistido por un elemento de enfermería.
7. Cargar 0.5 ml de lidocaína simple al 2% en la misma jeringa asistido por un elemento de enfermería.
8. Cambiar la aguja hipodérmica que se usó para cargar el fármaco por una aguja de 22 G. 32 mm.
9. Colocar una gota de tetracaína (ponti ofteno) en el ojo a tratar.
10. Asepsia periocular y en el sitio de la punción con torundas embebidas de alcohol.

C) Inyección retrobulbar

1. Se le pide al paciente que mantenga la mirada en línea horizontal, para que el globo ocular se mantenga en posición neutra.
2. Se introduce la aguja a través del párpado inferior en el tercio externo del reborde orbitario inferior, la aguja penetra inicialmente en forma perpendicular a la piel.
3. Una vez que ha atravesado el septo orbitario y superado el ecuador del globo ocular se dirige hacia arriba y hacia adentro formando un

ángulo de 45°, aproximándose al eje óptico por detrás del polo posterior del ojo hasta una profundidad aproximada de 30 mm.

4. Se efectúa una prueba de aspiración.
5. se inyecta el fármaco y se deposita en el cono muscular por detrás del globo ocular.
6. Se aplica compresión mecánica intermitente del globo ocular por 2 minutos.
7. Se coloca un parche oclisor en el ojo tratado por 12 horas.



Fig. 2. Inyección retrobulbar de acetato de metilprednisolona.

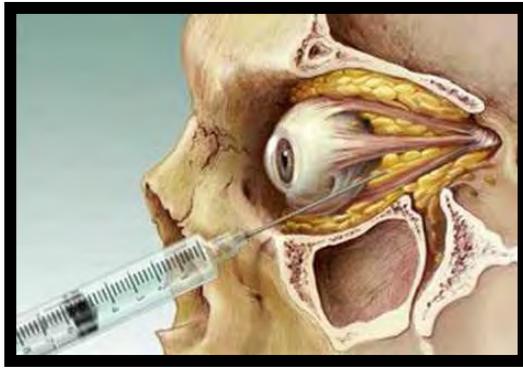


Fig. 3. Esquema del sitio de depósito del acetato de metilprednisolona.

5.3.3. Formación de grupos experimentales.

En este proyecto se formó un grupo único de 5 pacientes de sexo indistinto, se les tomó 5 ml de muestra sanguínea (en tubos con EDTA) 3 horas después de haber recibido tratamiento con 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona mediante inyección retrobulbar y otra muestra sanguínea de 5 ml. 24 horas posterior a haber recibido la inyección retrobulbar.

:

5.3.4. Medición de las concentraciones plasmáticas de metilprednisolona y prednisolona.

Las muestras de sangre se enviaron al laboratorio de neuroquímica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velazco Suarez” donde se midieron las concentraciones de metilprednisolona y prednisolona en cada una de las muestras usando el método por Cromatografía Líquida de alta eficacia (HPLC) establecido por Rohdewald et al en 1985³³.

6. RESULTADOS

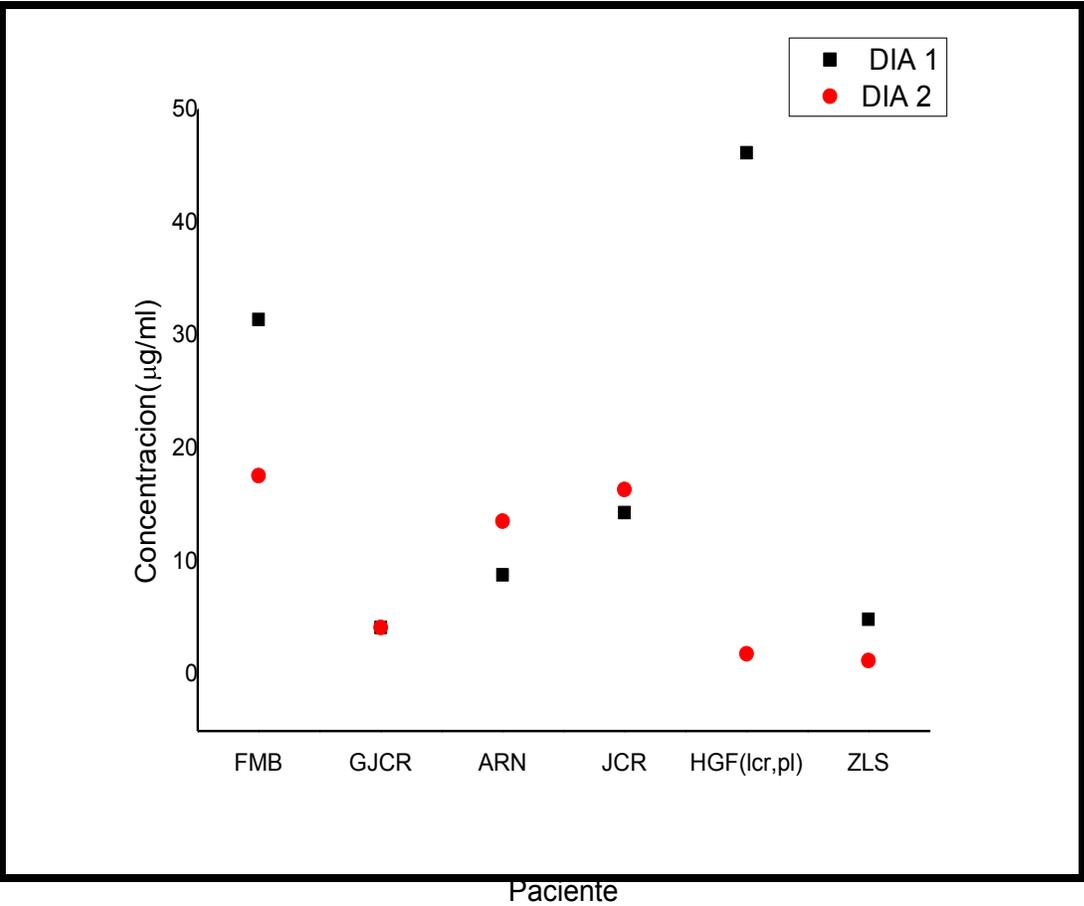
Tabla 1. Características de la población estudiada.

Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Diagnostico	Otros.	1ra muestra	2da muestra
Masculino	59	70	NOIA-NA OI	HAS	12:30 hrs	12:30 hrs
Masculino	64	63	NOIA-NA OD	DM 2	11:45 hrs	11:45 hrs
Femenino	55	61	NOIA-NA OI	Dislipidemia	13:30 hrs	13:30 hrs
Masculino	38	87	NO, OD	EM	14:10 hrs	14:10 hrs
Masculino	67	72	NOIA-NA OD	DM 2	12:45 hrs	12:45 hrs

Tabla 2, Concentraciones plasmáticas de metilprednisolona obtenidos posterior a la inyección retrobulbar de 40 mg/ml de acetato de Metilprednisolona.

			Metilprednisolona (µg/ml).	
Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	1ra muestra	2da muestra
Masculino	59	70	8.81149322	13.5773605
Masculino	64	63	4.89755737	1.21866355
Femenino	55	61	4.15815962	4.14671443
Masculino	38	87	14.3195716	16.3738876
Masculino	67	72	31.4298774	17.6025513
Promedio.			12.7233318	10.5838355

Grafica 1, Distribución de las concentraciones plasmáticas de metilprednisolona.



7. DISCUSIÓN.

Durante el estudio se captaron 5 pacientes, registrándose la edad, el peso, diagnóstico por el cual fueron candidatos a recibir tratamiento con acetato de metilprednisolona retrobulbar, registrándose también si eran portadores de algún padecimiento crónico-degenerativo, agudeza visual y sensibilidad cromática la hora en que fueron tomadas la primera y segunda muestra de sangre.

En cuanto al sexo, el más frecuente fue el masculino, captándose 4 masculinos y solo uno femenino, la edad osciló entre los 38 y 67 años, el diagnóstico más frecuente fue la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, registrándose 4 pacientes con este diagnóstico, mientras que solo un paciente tuvo el diagnóstico de neuritis óptica.

El ojo que más fue tratado con acetato de metilprednisolona retrobulbar fue el derecho, 3 derechos y 2 izquierdos. Los diagnósticos asociados fueron la hipertensión arterial, DM2 controlada y dislipidemia.

Hay muy poco escrito sobre el uso de esteroide retrobulbar en el manejo de las neuritis ópticas, el único estudio localizado es el de Gould AC y cols³³, el cual fue un estudio clínico controlado de pacientes con neuritis óptica secundario a enfermedad desmielinizante aguda, es decir que tuvieran menos de 10 días de evolución y que tuvieran neuritis óptica unilateral, y a este tipo de pacientes se le aplicó triamcinolona 1 ml/40 mg vía retrobulbar intraconal, evaluando a los pacientes antes y después del tratamiento, midiendo los parámetros de agudeza visual, perimetría de Goldman, campos visuales de Friedman, visión cromática Farnsworth- Musell, el resultado observado fue una tendencia a mejorar la agudeza visual en pacientes tratados comparado con los no tratados.

Un artículo publicado por Bath J y cols³⁴, cuyo objetivo del estudio fue determinar la farmacocinética del pro fármaco hemisuccinato de metilprednisolona en víctimas de accidentes con lesión de la medula espinal, fueron tratados con un bolo intravenoso de hemisuccinato de metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg en las primeras 2 horas posterior a la lesión, seguido de una infusión de mantenimiento de 5.4 mg/kg/hora por 24 horas, en este estudio se midió la metilprednisolona en el plasma el cual fue de $12,3 \pm 7,0$ microgramos / ml y $1,74 \pm 0,85$ microgramos / ml en el LCR, considerados por los autores como niveles terapéuticos.

Al administrar acetato de metilprednisolona intramuscular, puede observarse dos efectos; el efecto glucocorticoide y el mineralocorticoide, derivado de los metabolitos metilprednisolona y prednisolona, es bien conocido que la metilprednisolona tiene mayor potencia anti inflamatoria comparado con prednisolona, además tiene una menor tendencia a inducir retención de agua y sodio. La duración de la actividad anti- inflamatoria de los glucocorticoides es parecido a la supresión del eje hipotalámico- pituitario- adrenal, el cual oscila entre los 4-8 días, se sabe de un estudio realizado en 8 voluntarios³⁵ donde se determinó la farmacocinética de una sola dosis de 40 mg de acetato de metilprednisolona intramuscular, el promedio de las concentraciones plasmáticas máximo individuales fue de 14.8 ± 8.6 ng/mL, el promedio del tiempo máximo individual fue de 7.25 ± 1.04 horas, después de una sola dosis de 40-80 mg de acetato de metilprednisolona intramuscular, estos valores obtenidos se encuentran muy por debajo de las concentraciones plasmáticas obtenidos en nuestro estudio, en donde obtuvimos una concentración plasmática promedio de 12.72 µg/ml a las

tres horas de haber inyectado 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona retrobulbar y una concentración plasmática promedio de 10.58 µg/ml a las 24 horas del tratamiento.

8. CONCLUSIONES.

Los niveles de metilprednisolona y prednisolona en plasma en pacientes con neuritis óptica fueron evaluados usando el método HPLC. Tanto metilprednisolona como prednisolona están presentes en el plasma humano a las 3 horas y a las 24 horas posteriores a la inyección retrobulbar de acetato de metilprednisolona, pero está en duda si se alcanzan las mismas concentraciones de estos metabolitos en el líquido cefalorraquídeo posterior a la inyección retrobulbar de acetato de metilprednisolona, ya que la presencia de una bomba de flujo de salida formado por glicoproteínas P, puede modificar las concentraciones en líquido cefalorraquídeo.

11. PERSPECTIVAS

Es interesante conocer si las concentraciones de los metabolitos metilprednisolona y prednisolona alcanzadas en líquido cefalorraquídeo posterior a la inyección retrobulbar de acetato de metilprednisolona son las mismas que las alcanzadas en plasma y sobre todo si estos niveles son terapéuticos, en esta ocasión no fue posible hacer esas mediciones por cuestiones éticas, pero tal vez con un estudio diseñado de diferente manera sea posible llevar a cabo dichas mediciones.

10. REFERENCIAS

1. Duke-Elder, Sir Stewart (1951). The clinical value of cortisone and ACTH in ocular disease. A preliminary assessment for the Medical Research Council. *British Journal of Ophthalmology*. 35, 637.
2. Beck RW. Optic neuritis: Clinical considerations and the relationship to multiple sclerosis. *Neuro-ophthalmology*. 1998; 20.1-20.3.
3. Nakamoto BK, Dorotheo EU, Biousse V, Tang RA, Schiffman JS, Newman NJ. Progressive outer retinal necrosis presenting with isolated optic neuropathy. *Neurology*. Dec 28 2004;63 (12):2423-5.
4. Rush JA, Kennerdell JS, Martinez AJ. Primary idiopathic inflammation of the optic nerve. *Am J Ophthalmol*. Mar 1982; 93(3):312-6.
5. Sorensen TL, Frederiksen JL, Bronnum-Hansen H, Petersen HC. Optic neuritis as onset manifestation of multiple sclerosis: a nationwide, long-term survey. *Neurology*. Aug 11 1999;53 (3):473-8.
6. Kountakis SE, Maillard AA, Stiernberg CM. Optic neuritis secondary to sphenothmoiditis: surgical treatment. *Am J Otolaryngol*. Nov-Dec 1995;16(6):422-7.
7. Sanborn GE, Kivlin JD, Stevens M. Optic neuritis secondary to sinus disease. *Arch Otolaryngol*. Dec 1984;110 (12):816-9.
8. Selbst RG, Selhorst JB, Harbison JW, Myer EC. Parainfectious optic neuritis. Report and review following varicella. *Arch Neurol*. Jun 1983;40(6):347-50.

9. Lee SB, Lee EK, Kim JY. Bilateral optic neuritis in leprosy. *Can J Ophthalmol.* Apr 2009; 44(2):219-20.
10. Siddiqui J, Rouleau J, Lee AG, Sato Y, Voigt MD. Bilateral optic neuritis in acute hepatitis C. *J Neuroophthalmol.* Jun 2009;29 (2):128-33.
11. Lee HS, Choi KD, Lee JE, Park HK. Optic neuritis after Klebsiella pneumonitis and liver abscess. *J Neuroophthalmol.* Jun 2009; 29(2):134-5.
12. Monteiro ML, Borges WI, do Val Ferreira Ramos C, Lucato LT, Leite CC. Bilateral optic neuritis in Wegener granulomatosis. *J Neuroophthalmol.* Mar 2005; 25 (1):25-8.
13. Rizzo JF 3rd, Lessell S. Optic neuritis and ischemic optic neuropathy. Overlapping clinical profiles. *Arch Ophthalmol.* Dec 1991; 109(12):1668-72.
14. Gomez-Ulloa F, Marticorena J, Alfaro DV 3rd, Fernandez M, Mendez ER, Rothen M. Intravitreal triamcinolone for the treatment of diabetic macula edema. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2: 99-112.
15. Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, Sauder G, Panda-Jonas S, Degenning R. Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 462-468.
16. FELDMAN-BILLARD S., LISSAK B., KASSAEI R. BENRABAH R. and HÉRON E. Short-term tolerance of pulse methylprednisolone therapy in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2005, 112: 511-5, 2005.
17. Kim HJ, Zhao H, Kitaura H, Bhattacharyya S, Brewster JA, Muglia LP, et al. Glucocorticoids and the osteoclast. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1116: 335-339.
18. Rosas AL, Kasperlik-Zaluska AA, Papierska L, Bass BL, Pacak K, Eisenhofer G. Pheochromocytoma crisis induced by glucocorticoids: a report

- of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 423-429.
19. Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol*. Dec 1991;109(12):1673-8.
20. Optic Neuritis Study Group. Long-term brain magnetic resonance imaging changes after optic neuritis in patients without clinically definite multiple sclerosis. *Arch Neurol*. Oct 2004;61(10):1538-41.
21. Arnold AC. Evolving management of optic neuritis and multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol*. Jun 2005;139(6):1101-8).
22. Gebertt S. Depot- methylprednisolone for subconjunctival and retrobulbar injection. *Lancet* 1961 Aug 12; 2 (7198), 344:5.
23. Klodell CB, Bloomer L. Retrobulbar repository Steroid Therapy: Experience in eight problem cases. *Eye Ear Nose Throat Mon*. 1964 Jan; 43: 51-4.
24. Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M, Marconcini C, Cartei F, Cavallacci G, et al. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clin Endocrinol* 1987; 27: 33-42.
25. Dallow RL, Netland PA. Management of thyroid associated orbitopathy. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds. *Principles and practice of ophthalmology*. Philadelphia: W.B.Saunders, 2000: 3085.
26. W. J. Dinning. Steroids and the eye--indications and complications. *Postgrad Med J*. 1976 October; 52(612): 634-638.

27. Bodker FS, Ticho BH, Feist RM, Lam TT. Intraocular dexamethasone penetration via subconjunctival or retrobulbar injections in rabbits. *Ophthalmic Surg* 1993; 24: 453-457.
28. RA Goldberg, Orbital steroid injections *Br J Ophthalmol*. 2004 November; 88(11): 1359–1360.
29. KING, J.H., PASSMORE, J.W. SKEEMAN, R.A. & WEIMER, J.R. (1955) Prednisone and prednisolone in ophthalmology. Further experimental and clinical observations. *Transactions of the American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology*, 59, 759.
30. Hyndiuk RA, Reagan MG. Radioactive depot-corticosteroid penetration into monkey ocular tissue. I. Retrobulbar and systemic administration. *Arch Ophthalmol*. 1968 Oct;80 (4):499–503.
31. W. J. Dinning. Steroids and the eye--indications and complications. *Postgrad Med J*. 1976 October; 52(612): 634–638.
32. Rohdewald P, Rehder J, Drehsen G, Hochhaus G, Derendorf H, Mollmann H 1985. Simultaneous determination of glucocorticoids alcohols, their succinates and hydrocortisone in plasma. *J Pharm Biomed Anal* 3: 565-673.
33. Gould ES, Bird AC, Leaver PK, McDonal WI. Treatment of optic neuritis by retrobulbar injection of triamcinolone. *Br Med J* 1997;1: 1495-7.
34. Barth J, Winkler J, Schumann R, Nagaraja NV, Madabushi R, Balbach S, Derendorf H, Möllmann H, Möllenhoff G. Population pharmacokinetics of methylprednisolone in accident victims with spinal cord injury. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004 Sep;42 (9):504-11.

35. http://www.pharmaline.co.il/images/newsletterregistration/pfizer/2012/21122012/depomedrol_letter.pdf.