

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

ÚVEA Y ESCLERA

5

Tratamiento de las uveítis

Miguel Cordero Coma

Unidad de Uveítis, Complejo Asistencial Universitario de León. IBIOMED, Universidad de León.
Clínica LeonOcular, León



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Las uveítis, por su etiología, pueden clasificarse en dos grandes grupos, infecciosas y no infecciosas, cuyo abordaje terapéutico es muy diferente. También hay uveítis secundarias a traumatismos, a neoplasias y/o a síndromes mascarada, que por su menor incidencia y lo sucinto de este capítulo, no vamos a incluir aquí. Las uveítis no-infecciosas tienen un abordaje terapéutico que depende de diversos factores como son su localización (anteriores vs no-anteriores), su asociación a otras enfermedades, su agresividad, la presencia o no de complicaciones etc. En todo caso, no hay guías de práctica clínica establecidas y aceptadas por la escasa evidencia de los estudios disponibles y la gran heterogeneidad de casos, con lo que las recomendaciones se basan en documentos de consenso como los elaborados recientemente por la SEIOC. (1, 2) En el caso de las uveítis infecciosas, el abordaje terapéutico depende en gran medida de su etiología, aunque otros factores como la agresividad del cuadro, la dificultad para establecer la etiología, la afectación bilateral etc. pueden condicionarlo. Por todo ello, en general se recomienda hacer un buen cribaje previo a la toma de decisión terapéutica (siempre y cuando la situación clínica del paciente lo permita), para minimizar los riesgos derivados de una mala clasificación etiológica del paciente en cuestión.

TRATAMIENTO DE LAS UVEÍTIS NO INFECCIOSAS

Uveítis anteriores no-infecciosas

En este caso el abordaje suele ser local (tópico) excepto en casos seleccionados. Suele consistir en la administración de un colirio glucocorticoide en dosis progresivamente descendentes asociado en la mayor parte de las ocasiones a un agente ciclopléjico/miátrico en fases iniciales con la intención de mitigar el dolor y/o prevenir la formación de sinequias. Los glucocorticoides tópicos tienen distintas capacidades de penetración en cámara anterior, lo que va a determinar en gran medida su eficacia, y además su efecto hipertensor intraocular (a mayor penetración, mayor eficacia y subida de presión), junto con su potencia esteroidea.

En algunos casos, por su agresividad (presencia de fibrina/hipopión, casos bilaterales, edema macular asociado, gran inflamación corneal etc.) puede ser necesario asociar tratamientos loco-regionales (subtenonianos, subconjuntivales) y/o sistémicos, casi siempre glucocorticoideos. La utilización de fármacos inmunosupresores/inmunomoduladores (IMS/M) queda en este tipo de uveítis restringida a pacientes con recidivas muy frecuentes, complicaciones de la uveítis y/o el tratamiento y aquellos casos con patologías sistémicas asociadas que lo requieran.

Uveítis no-anteriores no-infecciosas

Este apartado incluirá las uveítis intermedias/pars planitis, uveítis posteriores y/o panuveítis que no se asocian a proceso infeccioso. Aunque inicialmente estos pacientes

puedan ser manejados con fármacos glucocorticoides sistémicos, en este caso, y debido a la escasa eficacia de los tratamientos tópicos, así como a su frecuente asociación con enfermedades sistémicas y/o complicaciones oculares (edema macular, glaucoma, neurópatas ópticas etc.), (3) la base del tratamiento consiste en el empleo de fármacos IMS/M. (4)

En el caso particular de las uveítis intermedias/pars planitis, son una excepción a la regla general en dos aspectos:

- A) Por un lado, algunos de estos pacientes no van a requerir tratamiento (al menos no mantenido en el tiempo), por ser casos menos agresivos, sin complicaciones, y muchas veces con respuesta limitada al tratamiento sistémico.
- B) En casos asimétricos, puede estar indicado el abordaje quirúrgico (vitrectomía pars plana), que en casos seleccionados puede lograr remisiones muy duraderas. (5)

En el resto de los casos, la base del manejo de los casos crónicos/recidivantes (la mayoría), serán los fármacos IMS/M. En la tabla 1 pueden observarse los principales fármacos IMS/M con sus dosis (inicio e intensificación), tiempos de acción y algunas particularidades. En la figura 1 puede observarse una propuesta de algoritmo para el tratamiento sistémico de uveítis no-antérieures no infecciosas. En la figura 2 pueden observarse una serie de factores que apoyarían el tratamiento con fármacos biológicos de pacientes con uveítis no anteriores no infecciosas. No obstante, recomiendo una lectura detenida de las referencias **1, 2 y 4** para poder encajar en este algoritmo las innumerables excepciones y consideraciones particulares, relacionadas con las distintas formas de presentación, las enfermedades asociadas, las complicaciones, las características del paciente, la disponibilidad y familiaridad con las diversas opciones terapéuticas y muchas otras cuestiones.

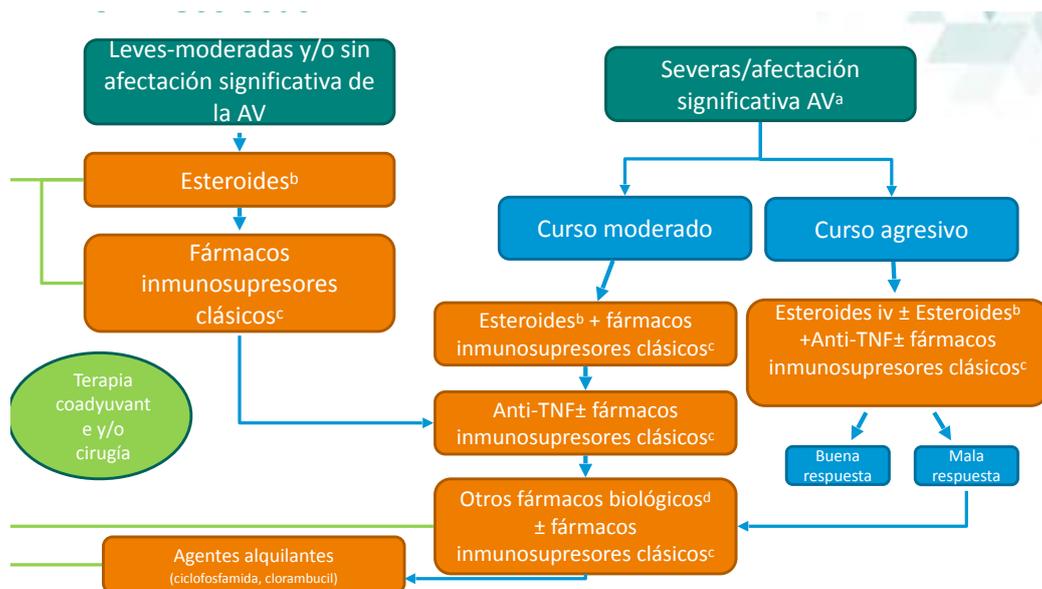


Figura 1: Propuesta de algoritmo (datos no publicados) para el tratamiento sistémico de uveítis no-antérieures no infecciosas.

A FAVOR	EN CONTRA
Resistentes a tratamiento convencional	Buena respuesta
Agudeza visual afectada (ojo afecto/adelfo)	Buena agudeza visual (AO)
Bilateral	Unilateral
Pacientes jóvenes en edad de trabajar.	Pacientes mayores/jubilados/sedentarios
Enfermedad asociada teóricamente agresiva (por ejemplo Behçet, AIJ)	Enfermedad asociada teóricamente poco agresiva.
Curso clínico agresivo	Cursos clínicos leves/moderados
Contextos que contraindican/desaconsejan el uso de esteroides/inmunosupresores convencionales (por ejemplo Diabetes, Obesidad)	Ausencia de este tipo de problemas de base.

Figura 2: Factores que apoyarían el tratamiento con fármacos biológicos de pacientes con uveítis no anteriores no infecciosas.

Todas estas referencias inciden en lo crucial de un manejo multidisciplinar de estos pacientes, por la complejidad de su manejo.

Respecto a los tratamientos coadyuvantes, conviene destacar que casi todos están enfocados a ser una ayuda extra en complicaciones de este tipo de uveítis, que muchas veces son aún más importantes que la patología que las originó. En especial el edema macular, que es la complicación más grave e invalidante de las uveítis, y que requiere añadir terapias locales (dispositivos de liberación, inyecciones intravítreas, inyecciones perioculares). Cuando añadir estas terapias y qué terapias elegir, no está establecido y depende en gran medida de la experiencia del clínico, por lo que no resulta fácil ni preciso establecer pautas de actuación. En todo caso cabe reflexionar sobre un buen balance entre el abordaje de fondo (sistémico) y el local, y entender que, en este tipo de uveítis, a medio-largo plazo, las evidencias sostienen más el tratamiento sistémico que al loco-regional. (6)

Tabla 1. Principales fármacos inmunosupresores/inmunomoduladores (IMS/M) con sus dosis (inicio e intensificación), tiempos de acción y algunas particularidades*

FÁRMACO	DOSIS DE INICIO/VÍA	ESCALADA Y DOSIS MÁXIMA	TIEMPO ESPERA DE ACCIÓN	OTROS
Metotrexato	-7,5-10 mg/sem -Puede administrarse en una sola toma o repartido en 3 tomas de 1 comprimido, cada 12 horas -vo o sc	-Si no hay respuesta tras 6-8 sem ni AA relevantes, la dosis puede ↑ de forma gradual en 2,5 mg/sem -Dosis max 25-30 mg/sem	-2-12 sem	-Generalmente, dosis óptima está en los 20 mg/sem

Sulfasalazina	-1000 – 2000 mg/d -vo	-Pacientes no tratados previamente con sulfasalazina, se recomienda ↑ gradualmente las dosis en las primeras sem -Todos hasta 3-4 gr/d -Dosis max 4 gr/d	-	-Generalmente, dosis de mantenimiento está en los 2 gr/d
Azatioprina	-1 mg/kg/d -vo	-↑ cada 4-6 semanas hasta dosis de mantenimiento 100-150 mg/d	-4-12 sem	-Dosis de mantenimiento en función de respuesta clínica
Ciclosporina A	-2,5-5 mg/kg/d dividida en 2 dosis -vo	-↑ cada 2 sem hasta 7 mg/kg/d durante un periodo de tiempo limitado -Dosis max 7 mg/kg/d	-2-12 sem	-Dosis de mantenimiento, 2-3 mg/kg/d, no exceder 5 mg/kg/d
Ciclofosfamida	-1-2 mg/kg/d vo -Bolos iv	-Dosis max 2.5 mg/kg/día	-	-
Micofenolato mofetilo	-500 mg-2 gr/d -vo	-Dosis max 2 gr/d	-	-
Infliximab	-3-5 mg/kg -iv	-3-5 mg/kg sem 0, 2, 6 → cada 8 sem	-	-
Adalimumab	-80 mg (1 dosis) -sc	-40 mg cada 2 sem	-	-Algunos pacientes requieren acortar intervalo a cada 7-10 días

* Los datos están extraídos de las fichas técnicas autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como de documentos relacionados. Consultar las autorizaciones particulares en cada caso. Abreviaturas: mg=miligramo; gr=gramo; sem=semana; vo=vía oral; sc=subcutánea; iv=intravenosa; AA=acontecimientos adversos; max=máximo.

TRATAMIENTO DE LAS UVEÍTIS INFECCIOSAS (7)

Como ya se ha indicado, aquí el manejo dependerá mucho más que en las no-infecciosas de su etiología, que determinará el tipo de fármacos, su duración, y su vía de administración. La etiología es difícil de establecer con cierta seguridad en algunas entidades como por ejemplo la tuberculosis, por lo que puede ser necesario un tratamiento empírico ante un diagnóstico de presunción suficientemente argumentado y justificado por la gravedad del cuadro. El tratamiento será curativo en algunos casos (por ejemplo, en la mayor parte de las uveítis por sífilis, pero no lo será en otros, como por ejemplo las uveítis herpéticas). En los casos en los que el tratamiento no sea curativo, puede plantearse la profilaxis en casos seleccionados. Conviene además recordar un aspecto clave: La mayor parte de las uveítis infecciosas llevan asociado un fuerte componente de inmunogenicidad del microorganismo que las causa, y, por tanto, en muchas ocasiones, será necesario el uso de corticoides de forma asociada al tratamiento de base. Por otro

lado, y como en las uveítis no infecciosas, pueden surgir complicaciones asociadas a este tipo de uveítis que requieran del uso de tratamientos coadyuvantes, similares a los usados en aquellas como los dispositivos de liberación de glucocorticoides, las inyecciones de agentes anti-VEGF etc.

Uveítis por *Toxoplasma Gondii* (7)

Es sin duda el tipo de uveítis infecciosa más frecuente, y su manejo es relativamente sencillo por ser por vía oral y limitado en el tiempo. La pauta más extendida (por su accesibilidad, simplicidad y precio) es utilizar Cotrimoxazol 160mg/800mg 2 veces al día durante 1 mes (en algunos casos pueden ser necesarias pautas más largas). Existe la opción clásica de la pirimetamina (dosis de carga de 50-100mg, dosis de mantenimiento de 25-50mg/día) + sulfadiazina (1g 4veces/día), todo ello asociado con ácido fólico (5-10mg/día) para evitar mielosupresión. Sin embargo, esta segunda pauta es mucho más cara (por la pirimetamina) y con muchos más efectos secundarios potenciales. Además, ningún estudio ha demostrado que una sea superior a otra. En casos seleccionados, como aquellos que no toleran o con contraindicación para tratamiento sistémico, puede estar indicado el tratamiento local con clindamicina (inyección de 1mg/0.1ml). Asimismo, el tratamiento con opciones como la espiramicina puede estar indicado en gestantes con primoinfección.

Finalmente suelen utilizarse glucocorticoides sistémicos a partir de 24-48h de haber empezado el tratamiento antimicrobiano, una pauta estándar podría ser prednisona 30mg/día con reducción progresiva durante 4-8 semanas.

Se ha planteado la opción de profilaxis en casos seleccionados, que podría estar especialmente indicada en individuos inmunodeprimidos y/o con recidivas frecuentes y/o peligrosas. La pauta recomendada sería de Cotrimoxazol 160/800 1cp/2-3 días durante 1-2 años. (8)

Uveítis por *Treponema Pallidum* (7)

Una cuestión clave es entender que el tratamiento de la uveítis sifilítica debe ser similar a la neurosífilis, independientemente de la situación inmunológica basal. La recomendación actual es Penicilina G 18-24 millones de unidades al día administradas o bien 3-4/4h o bien en infusión continua durante 10-14 días. Es decir, salvo en casos seleccionados el tratamiento debe ser intravenoso y con ingreso. Como alternativa, puede tratarse con penicilina procaína intramuscular (con probenecid) 500mg 4veces/día durante 10-14 días o con ceftriaxona 2g/día durante 10-14 días. Los pacientes deben ser monitorizados por la posibilidad de reacción paradójica de Jarix- Herxheimer, producida por hipersensibilidad del huésped a los antígenos treponémicos derivados de la muerte de gran cantidad de espiroquetas en las primeras 24h. De nuevo, el uso de corticoides asociados (tópicos, loco-regionales y/o sistémicos) puede ser necesario en casos seleccionados como terapia coadyuvante.

Uveítis por *Mycobacterium Tuberculosis* (7)

Habitualmente se recomiendan pautas de inducción de dos meses con 4 fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) seguidas de 4-7 meses con 2 fármacos (isoniazida, rifampicina). Existen presentaciones que combinan los 4 fármacos (Rimstar 150/400/275/75) para la pauta de inducción, y los 2 fármacos (Rifinah 300/150) para la terapia de mantenimiento, que pueden resultar más cómodas. Los corticoides asociados son con frecuencia necesarios, aunque es necesario haber iniciado antes la pauta antituberculosa.

Uveítis por Herpesvirus (7)

El tratamiento de las uveítis anteriores por *Herpes simplex* (VHS) y por *Varicela-Zóster* (VVZ) incluye glucocorticoides y ciclopléjicos tópicos. Los antivirales tópicos son eficaces para este tipo de uveítis. Los antivirales sistémicos pueden ayudar siempre que se usen precozmente, así el Aciclovir (400-800mg, 5 veces/día, el famciclovir (250-500mg, 3 veces al día) o el valaciclovir (500-1000mg, 3 veces/día). En todos ellos se usarían las dosis altas para tratar VVZ y las bajas para VHS. Pueden ser necesarias pautas de profilaxis a largo plazo en pacientes seleccionados, aunque no hay estudios sólidos que sustenten dosis concretas.

En el caso de las retinitis por VVZ y VHS, y debido a la gravedad potencial del cuadro, se aconseja tratamiento precoz (sólo la sospecha clínica puede ser suficiente) y agresivo. El aciclovir intravenoso a dosis de 10mg/Kg cada 8 horas durante 10-14 días puede ser eficaz en ambos herpesvirus. Se suele recomendar luego una pauta de mantenimiento de 800mg 5 veces/día en VVZ y de la mitad en VHS durante 3 meses. Después de estos 3 meses, podría estar indicada una profilaxis a largo plazo con dosis más bajas (especialmente en casos devastadores). El desprendimiento de retina es muy frecuente en estos cuadros, y pueden requerir cirugía (casi siempre vitrectomía pars plana con cerclaje láser y silicona como tamponador).

En caso de uveítis anteriores por Citomegalovirus, se recomienda el tratamiento inicial con Valganciclovir oral (1800mg/día como pauta de inducción seguida de 900mg/día, en un periodo de 1-3 meses) y valorar el uso de ganciclovir tópico y/o intravítreo asociado. Son muy frecuentes las recidivas.

En el caso de retinitis por CMV, éstas suelen darse en individuos inmunocomprometidos (especialmente en SIDA con CD4+<100 cels/microlitro). El tratamiento ha de ser una combinación de terapia anti-retroviral (si hay SIDA), ganciclovir (5mg/Kg, 2 veces/día) o foscarnet (90mg/Kg, 2 veces/día) intravenosos, y la posibilidad de asociar inyecciones intravítreas de ganciclovir o foscarnet. En estos pacientes suele recomendarse profilaxis anti-CMV oral mientras dure el estado de inmunocompromiso.

Otras uveítis infecciosas

Son muchas las entidades infecciosas que pueden causar uveítis. Hemos querido dar información de las más relevantes y frecuentes, para otras entidades, se recomienda una lectura de la referencia (7).

RESUMEN

El tratamiento de las uveítis es bastante complejo. En general se recomienda hacer un buen cribaje previo a la toma de decisiones, y definir si la uveítis a tratar es infecciosa o no. En caso de que no lo sea, orientaremos el manejo hacia fármacos antiinflamatorios y/o inmunomoduladores/ inmunosupresores, con un enfoque más o menos agresivo en base a un conjunto multifactorial de variables que determinarán la pauta a seguir. En caso de entidades infecciosas, orientaremos el manejo hacia fármacos antimicrobianos asociados muchas veces a antiinflamatorios. La terapia coadyuvante será necesaria en muchos casos para evitar y/o resolver complicaciones potencialmente graves asociadas a estos cuadros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Espinosa G, Herreras JM, Muñoz-Fernández S, García Ruiz de Morales JM, Cordero-Coma M. Recommendations statement on the immunosuppressive treatment of non-infectious, non-neoplastic, non-anterior uveitis. *Clin (Barc)*. 2020 Sep 11;155(5): 220.e1-220.e12. Treatment recommendations for non-infectious anterior uveitis.
2. Espinosa G, Muñoz-Fernández S, García Ruiz de Morales JM, Herreras JM, Cordero-Coma M. Treatment recommendations for non-infectious anterior uveitis. *Med Clin (Barc)*. 2017 Dec 20;149(12): 552.e1-552.e12.
3. Long-term clinical outcome and causes of vision loss in patients with uveitis. Tomkins-Netzer O, Talat L, Bar A, Lula A, Taylor SR, Joshi L, Lightman S. *Ophthalmology*. 2014 Dec;121(12):2387-92.
4. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R Jr, Brézin AP, Chee SP, Davis JL, Ramanan AV, Sonoda KH, Carreño E, Nascimento H, Salah S, Salek S, Siak J, Steeples L; Fundamentals of Care for Uveitis International Consensus Group. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology*. 2018 May;125(5):757-773.
5. Kempen JH, Gewaily DY, Newcomb CW, Liesegang TL, Kaçmaz RO, Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Sen HN, Suhler EB, Thorne JE, Foster CS, Jabs DA, Payal A, Fitzgerald TD; Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE) Research Group. Remission of Intermediate Uveitis: Incidence and Predictive Factors. *Am J Ophthalmol*. 2016 Apr; 164:110-7. e2.
6. Association Between Long-Lasting Intravitreal Fluocinolone Acetonide Implant vs Systemic Anti-inflammatory Therapy and Visual Acuity at 7 Years Among Patients with Intermediate, Posterior, or Panuveitis. Writing Committee for the Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial and Follow-up Study Research Group, Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, Sugar EA, Thorne JE, Jabs DA. *JAMA*. 2017 May 16;317(19):1993-2005.
7. Uveitis and Ocular Inflammation. 2019-2020 Basic and Clinical Science Course. 2019 American Academy of Ophthalmology San Francisco, CA/USA.
8. Reich M, Mackensen F. Ocular toxoplasmosis: background and evidence for an antibiotic prophylaxis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015 Nov;26(6):498-505.

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

1. **¿Si un paciente acude a nuestra consulta con inflamación en cámara anterior (2+) y en vítreo (1+), qué pauta de manejo recomendaría?**
 - a) Empezar ya con glucocorticoides intravenosos (metilprednisolona) para lograr una pronta recuperación.
 - b) Remitir al paciente a su médico de cabecera para que le prescriba él «alguna pastilla»
 - c) Hacer un cribaje etiológico que incluya estudio serológico, pruebas de imagen y otras pruebas complementarias que nos orienten en la pauta a seguir.
 - d) Empezar ya con glucocorticoides orales (Prednisona) para lograr una pronta recuperación.

2. **En un paciente con oftalmía simpática, con ceguera en el ojo legal y gran inflamación en el ojo simpatizante, recomendarías:**
 - a) Empezar tratamiento con glucocorticoides y algún inmunosupresor clásico como el metotrexate.
 - b) Empezar tratamiento con amplia cobertura antibiótica y glucocorticoides orales.
 - c) Empezar tratamiento con glucocorticoides intravenosos seguidos de orales
 - d) Empezar tratamiento con glucocorticoides intravenosos seguidos de orales y un fármaco de acción rápida como Adalimumab.

3. **Si un paciente con uveítis anterior asociada a HLAB27+ presenta hipopión, recomendarías:**
 - a) Empezar con colirios de glucocorticoides y ciclopléjico en pauta estándar.
 - b) Empezar con colirios de glucocorticoides y ciclopléjico de manera intensiva.
 - c) Empezar con colirios de glucocorticoides y ciclopléjico de manera intensiva y valorar el uso de glucocorticoides orales y/o loco-regionales.
 - d) Empezar ya con glucocorticoides orales y/o loco-regionales y, si mejora, añadir también los colirios.

4. En un paciente previamente sano que acude a nuestra consulta con pérdida brusca de visión, se observa intensa vitritis y foco inflamatorio en retina. Qué opción crees que es la más correcta?

- a) Es muy probable que se trate de una retinitis por CMV así que debemos plantearnos tratamientos con valganciclovir oral e inyecciones de ganciclovir intravítreas.
- b) Debemos hacer un cribase etiológico y valorar tratamiento empírico si la situación lo requiere.
- c) Muy probablemente se trate de una uveítis infecciosa por lo que se recomienda empezar ya con tratamiento antibiótico de amplio espectro. Si no mejorase, hay que plantearse vitrectomía.
- d) La vitrectomía diagnóstico-terapéutica es probablemente la mejor opción en un caso como este.

5. ¿Cuál es la opción incorrecta?

- a) El tratamiento estándar de retinitis por Toxoplasma es cotrimoxazol 160/800 5 veces/día durante 4-8 semanas.
- b) Una alternativa para el tratamiento anterior es pirimetamina (dosis de carga de 50-100mg, dosis de mantenimiento de 25-50mg/día) + sulfadiazina (1g, 4veces/día).
- c) En pacientes gestantes, la espiramicina puede ser una alternativa segura.
- d) El ácido fólico puede resultar necesario en algunas pautas de tratamiento de la toxoplasmosis.