

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON UVEITIS DE ORIGEN AUTOINMUNE (E INFECCIOSAS). 2016.

ETIOLOGÍA DE LAS UVEITIS, SEGÚN PATRÓN AFECCIÓN OCULAR:

UVEITIS ANTERIOR AGUDA:

- **Frecuente:** Espondiloartropatía seronegativa (unilateral recidivante). Espondilitis anquilopoyética (unilateral recidivante).
- **Infrecuente:** Herpes simple y zoster (queratouveitis). Enfermedad de Behçet (con o sin hipopion). Síndrome de Reiter. Sarcoidosis (granulomatosa). Crohn y colitis ulcerosa. Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. TBC, lúes, lepra, parásitos intestinales (excepcionalmente).

UVEITIS ANTERIOR CRÓNICA:

- **Frecuente:** Espondiloartropatía seronegativa. Artritis crónica juvenil.
- **Infrecuentes:** Lúes (recurrente y sinequante). Síndrome de sjögren (edad > 55 años). Síndrome de Reiter. Enfermedad de Behçet. Sarcoidosis (granulomatosa).

UVEITIS INTERMEDIA (VITRITIS).

- **Frecuente:** Enfermedad de Behçet.
- **Infrecuentes:** Sarcoidosis. Enfermedad de Lyme. Esclerosis múltiple.

UVEITIS POSTERIOR / PANUVEITIS:

- **Frecuente:** Toxoplasmosis. Herpes (queratouveitis).
- **Infrecuentes:** Toxocariasis. Sarcoidosis. Lúes. Tuberculosis.

CORIORRETINITIS BILATERAL:

- **Frecuente:** Enfermedad de Behçet. Toxoplasmosis.
- **Infrecuentes:** Coroidopatía en perdigonada (Birdshot). Vitritis en anciano (linfoma ocular). Sarcoidosis. Desprendimiento de retina exudativo (Vogt-Koyanagi-Harada).

VASCULITIS RETINIANA:

- **Frecuente:** Endógena (Eales). Enfermedad de Behçet.
- **Infrecuentes:** Lupus eritematoso sistémico. Vasculitis sistémicas. Síndrome antifosfolipídico. Tuberculosis. Lues (vitritis asociada). Sarcoidosis (exudados "en gota de cera"). Enfermedad inflamatoria intestinal.

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS UVEITIS ENDÓGENAS:

UVEITIS IDIOPÁTICAS (etiología desconocida: 50 - 60 %).

UVEITIS ESPECÍFICAS: Iridociclitis de Fuchs. Pars planitis. Sd de Posner-Schlossman. Enf Eales.

UVEITIS SISTÉMICAS:

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS: Behçet. Sarcoidosis. LES. SAF. Vasculitis sistémicas. Policondritis recidivante. Amiloidosis.

ENFERMEDADES REUMÁTICAS: EA. Reiter. Uveitis anterior HLA-B27 positiva. AR. Enf Still.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS: **Víricas:** VIH, Rubeola, CMV, Herpes., Sarampión, Parotiditis, Mononucleosis. **No Víricas:** TBC, TXP, Sífilis, Brucelosis, Lyme, Lepra, Candidiasis, Yersiniosis, Leptospirosis, Criptococosis, Aspergilosis.

ENFERMEDADES DIGESTIVAS: EII, Whipple, Celiaquia.

OTRAS ENFERMEDADES: Enf linfoproliferativas, Psoriasis, Esclerosis múltiple, Vogt-Kogayami-Harada, TINU (tubulo intersticial nephritis and uveitis).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS SEGÚN EL PATRÓN OCULAR:

- **Uveitis anterior:** Serología herpética.
- **Uveitis intermedia:** Serología Borrelia.
- **Uveitis posterior:**
 - Coriorretinitis: Serología toxoplasma, toxocara y herpes. HLA-A29 (Bridshot).
 - Vasculitis retiniana: ANCA, crioglobulinas, ac antifosfolipidicos.

TRATAMIENTO DE LA UVEITIS ANTERIOR (Iritis ó Iridociclitis):

Es la forma más común de uveítis, tiene un excelente pronóstico y responde bien al tratamiento.

1. UVEÍTIS ANTERIOR AGUDA (UAA): Inicio súbito y duración limitada (< 3 meses). Causa más frecuente de Uveitis. Etiología: Autoinmunes 30% (espondiloartropatías), 30% idiopáticas. 30% síndromes oculares primarios, 10% infecciosas (herpes). Buen pronóstico, (pero el tratamiento no debe diferirse, evitar sinequias irreversibles). La mejoría suele ser inmediata, pero el tratamiento debe retirarse gradualmente a lo largo de varias semanas.

- Control del dolor producido por el espasmo del músculo ciliar y prevención de las complicaciones (sinequias): colirios con ciclopéjicos y midriáticos (atropina o fenilefrina) de 3 a 6 veces al día (dependiendo del caso). Usar junto con los corticoides que mejorarán la inflamación. Se mantendrán hasta el control del proceso inflamatorio y se pueden suspender antes que los corticoides.
- Control de la inflamación: corticoides tópicos en colirios (betametasona, dexametasona o prednisona), inicialmente se administran cada hora o cada dos horas durante el día. Una vez que se controla el proceso inflamatorio (en una o dos semanas), el corticoide se retira gradualmente a lo largo 4 a 6 semanas.
- Infiltraciones perioculares de un corticoide depot (triamcinolona) para el control de la inflamación, tienen las siguientes indicaciones:
 - Incumplimiento terapéutico por el paciente del tratamiento tópico.
 - Ineficacia del tratamiento tópico.
 - Brotes severos de inflamación uveal.
 - Tendencia a la recurrencia de la uveítis o a la cronicidad al bajar las dosis del corticoide tópico.
- Los corticoides sistémicos por vía oral están raramente indicados. A veces son necesarios a dosis media-bajas (inferiores al equivalente a 30 mg al día de prednisona) durante cortos periodos de tiempo cuando todo lo anterior ha sido ineficaz o en casos muy explosivos de brotes de inflamación ocular.
- Si la UAA es recidivante , más de 3 episodios al año (secundaria a una espondiloartropatía, asociación con el HLA B-27), y dado que los corticoides tópicos o sistémicos, pueden producir aumento de la presión intraocular y cataratas:
 - La **sulfasalacina (SSZ)** parece eficaz para la prevención de la UAA recidivante unilateral en pacientes con espondilitis anquilosante. Dosis 1-3 gr/día.
 - El **metotrexato** parece eficaz en el tratamiento de la uveítis crónica asociada a espondiloartropatía aunque no se ha probado para la prevención de las recidivas de UAA.

- El **infliximab / adalimumab** parece eficaz en el tratamiento de la UAA recidivante unilateral refractaria o crónica asociada a EA u otras espondiloartropatías.
- **No parece proporcionado** tratar la UAA con inmunosupresores potentes como la ciclosporina, azatioprina, etc., indicados claramente en uveítis con afectación del polo posterior.

2. UVEÍTIS ANTERIOR CRÓNICA (UAC, DURA 3 MESES O MÁS A PESAR DEL TRATAMIENTO ADECUADO):

En el caso de que la enfermedad sea idiopática o asociada a ACJ, si el tratamiento con corticoides tópicos, con infiltraciones perioculares o sistémicos no resuelven el problema, lo más adecuado será tratarla como una uveítis con afectación intermedia o posterior (ver más adelante).

La clínica es mucho menos intensa que en las formas agudas, a veces inaparente.

Signos de cronicidad: queratopatía en banda, glaucoma crónico.

Causas: Tratamiento insuficiente, traumatismos previos, Infecciosas (familia herpes, TBC, Sífilis), típicas de UAC (AIJ, Fuch, TINU, Kawasaki, Uveitis intermedia con reflujo a cámara anterior, desprendimiento de retina crónico)

Tratamiento:

- Intensificar tratamiento tópico.
- Inyección subtenoniana de corticoides.
- Valorar IS.

TRATAMIENTO DE LA UVEITIS INTERMEDIA

- Descartar siempre causa infecciosa: Sífilis, Borrelia, TBC, TXP, Toxocara, HTLV-1, Brucella.
- En ausencia de "Pars planitis" típica, pensar siempre posibilidad de linfoma intraocular, sarcoidosis o escleritis múltiple.
- En Uveitis intermedia no infecciosa: Corticoides tópico/periocular, sistémicos. IS en segundo escalón. Adalimumab (cada vez se tiende a utilizar más precozmente; en esta localización es importante descartar enfermedad desmielinizante que se pueda agravar con biológicos). En casos refractarios tratamiento quirúrgico.

EPIESCLERITIS

- Enfermedad inflamatoria benigna con edema e inflamación de la epiesclera, de inicio agudo, enrojecimiento con molestia ocular, autolimitadas y recidivantes, sin afectación intraocular (no uveítis, no HTIO, no disminución visión). Epiescleritis simple y nodular.
- Etiología: 60% idiopáticas. 15% EAS. Rosacea, atopia, hiperuricemia.
- Tratamiento: Sin tratamiento se resuelve sola. No suele recomendarse CTC o AINEs tópicos. Se recomiendan AINEs orales para control sintomático. Tratamiento de la causa.

ESCLERITIS:

- Enfermedad inflamatoria grave con edema e infiltración celular en epiesclera y esclera. Inicio subagudo con dolor grave y ojo rojo, si es grave asocia miosis. Curso persistente, recurrente y con afectación intraocular. Casi 50% asociada a enfermedades sistémicas.
- Escleritis anterior: Difusa o nodular. Lo más grave la necrotizante, con afectación intraocular muy frecuente, 80% con enfermedad sistémica.
- Escleritis posterior: Disminución visión con dolor leve, puede generar neuritis óptica y desprendimiento de retina.
- Etiología: 37% EAS. 11% Vasculitis. 7% infecciosas. Idiopática 45%.
- Tratamiento de la escleritis no infecciosa: siempre requiere tratamiento sistémico.
 - o Escleritis difusa o nodular no severa (<2+): AINES orales o CTC orales. Si no respuesta utilizar IS (de elección MTX). Si no respuesta sustituir o asociar por Infliximab / Adalimumab.
 - o Escleritis difusa o nodular severa (>2+): Iniciar por corticoide oral, resto como anterior.

- o Escleritis difusa o nodular, asociada a EAS o Vasculitis sistémica: De entrada utilizar IS. Si no respuesta utilizar antiTNF. Si vasculitis potencialmente letal utilizar Ciclofosfamida.
- o Escleritis necrotizante: De entrada utilizar IS, principalmente Ciclofosfamida.. Si no respuesta: Rituximab.

UVEITIS POSTERIOR Y PANUVEITIS.

Estas formas de uveítis son más severas que las que afectan exclusivamente al polo anterior. En todos estos casos, salvo raras excepciones, son necesarios los corticoides sistémicos y/o los inmunosupresores para el control de la enfermedad ocular y/o sistémica.

Por tanto, es importante la detección y el inicio precoz del tratamiento para evitar la progresión de la enfermedad intraocular que pueda dar lugar a secuelas graves.

1. CORTICOIDES SISTÉMICOS.

Prácticamente la totalidad de las uveítis intermedias, posteriores o panuveítis van a requerir para su tratamiento de los corticoides orales. En casos seleccionados de uveítis intermedia unilateral se puede optar inicialmente por la infiltración periocular con un corticoide depot (triamcinolona).

Comenzar con 1mg/kg/día de prednisona durante 2 a 4 semanas hasta controlar el proceso inflamatorio y luego bajar 10 mg/día cada semana o cada dos semanas hasta llegar a 20 ó 40 mg/día. Posteriormente bajar 5 mg/día de la dosis cada 1-2 semanas hasta llegar a 10 ó 20 mg/día, y luego bajar la dosis entre 1 y 2,5 mg/día cada 1 a 4 semanas.

En casos refractarios se han utilizado los bolos intravenosos de metilprednisolona (1g/día 3 días consecutivos) para el control de la inflamación ocular y que amenazan la visión (neuritis óptica, Vogt-Koyanagi-Harada, oftalmopatía simpática, desprendimiento exudativo de retina ...). El edema macular quístico es una complicación que aparece en la uveítis posterior y la panuveítis que puede limitar irreversiblemente la agudeza visual y que puede responder a las infiltraciones perioculares con triamcinolona.

2. INMUNOSUPRESORES.

El uso de inmunosupresores en las uveítis está indicado si la enfermedad ocular no se controla con los corticoides, si se hace refractaria al descenso de dosis de éstos con una pauta adecuada o si aparecen efectos secundarios de la terapia corticoidea.

Descartar causas infecciosas siempre.

La **enfermedad de Behçet** suele ser una excepción a esta norma pues los corticoides no suelen ser suficientes para el control de la enfermedad ocular que, cuando afecta al polo posterior, presenta riesgo importante de ceguera. Cuando tenemos una enfermedad de Behçet con uveítis que afecta al polo intermedio o posterior están indicados de entrada los inmunosupresores junto a los corticoides.

Los inmunosupresores más frecuentemente usados son la ciclosporina, azatioprina y metotrexato.

3. TRATAMIENTO COMBINADO:

En caso de ausencia de control con corticoide + 1 Inmunosupresor, valorar:

- Corticoide +Inmunosupresor (preferiblemente MTX o AZA) + anti-TNF:
 - Infliximab 5-10 mg/Kg iv en las semanas 0, 2 , 6 y posteriormente cada 8 semanas.
 - Adalimumab 40 mg: 1 vial sc cada 15 días.
- Si los antiTNF están contraindicados: Asociar al CTC dos IS (preferentemente MTX + Ciclosporina, o AZA).

En caso de ausencia de respuesta con el anterior tratamiento combinado, valorar:

- Interferón 2-alfa.
- Tocilizumab
- Rituximab.

4. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO:

- Las uveítis no infecciosas obligan por lo general a plantear un tratamiento crónico anti-recidivas por el riesgo potencial de ceguera. Por lo general el tratamiento se mantiene entre 1-10 años.
- Corticoides: Idealmente por debajo de 10 mg.
- Inmunosupresores: se recomienda mantener durante al menos 1 - 2 años. De elección ciclosporina, especialmente en menores de 40 años.
- Anti-TNF: Mantener al menos 1 año tras la remisión. A partir de ese momento espaciar dosis, disminuir dosis o suspender. De elección adalimumab.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Si es precisa, es mejor practicarla cuando la inflamación está controlada, salvo excepciones en las que la cirugía se precise por un motivo urgente. Las situaciones en las que se puede considerar la cirugía en el paciente con uveítis son:

- Existencia de queratopatía en banda (ACJ y sarcoidosis) que limita notablemente la visión.
- Transplante corneal: en casos de queratouveítis refractaria (infecciones herpéticas severas).
- Cirugía de cataratas, siempre que sean éstas las que limiten la visión.
- Cirugía del glaucoma, que puede aparecer como complicación.
- Vitrectomía: opción terapéutica si existen opacidades vítreas significativas,
- Hemorragias vítreas, áreas de tracción vitreorretiniana o membranas epirretinianas que sean responsables de la pérdida de visión.
- Fotocoagulación con láser: en casos muy determinados en que haya neovascularización que no mejore con tratamiento médico (cuidado porque puede aumentar la inflamación ocular).
- Cirugía diagnóstica: paracentesis de la cámara anterior, biopsia coriorretiniana, obtención de muestras de humor acuoso o vítreo para cultivo, PCR, etc.

UVEITIS NO INFECCIOSAS ASOCIADAS MAS FRECUENTES A ENFERMEDADES SISTÉMICAS.

SARCOIDOSIS:

- Enfermedad granulomatosa sistémica.
- Uveitis anterior granulomatosa bilateral. Vitritis con "collar de perlas". Vasculitis con periflebitis en "gotas de cera". Microaneurismas.
- Diagnóstico: clínica. Granulomas no caseificantes. Aumento del cociente CD4/CD8 en humor acuoso o vítreo. Biopsia lagrimal / conjuntival con baja rentabilidad.
- Tratamiento de elección: Corticoides + Metotrexate. Alternativas: micofenolato o antiTNF (estos últimos pueden inducir sarcoidosis).

ENFERMEDAD DE BEHÇET:

- Vasculitis oclusiva sistémica, con aftas.
- Uveitis inicial anterior unilateral hiperguda con hipopion.
- Vasculitis retiniana oclusiva necrotizante que afecta a venas.
- Diagnóstico clínico, angiografía fluoresceínica, electrorretinografía multifocal, HLA-B51.
- Tratamiento precoz agresivo con corticoides sistémicos + inmunosupresores desde el inicio (ciclosporina, tacrólimus, azatioprina, micofenolato, adalimumab, golimumab).
- Pronóstico: depende de afectación sobre mácula y nervio óptico.

En general el tratamiento es el de la enfermedad de base.

RECOMENDACIONES DE CONTROL EN PACIENTES CON INMUNOSUPRESORES Y UVEITIS:

AZATIOPRINA (Imurel 50):

Posología:

- Dosis de inicio: 1-2 mg/Kg/día. Dosis máxima 3 mg/Kg/día (300 mg).
- Ajustar según actividad de Tipo Purina Metil Transferasa (para evitar yatrogenia).
- Bajo riesgo teratógeno. Se puede emplear en Embarazo.

Efectos secundarios:

- El más frecuente: intolerancia gastrointestinal.
- Depresión medular: Leucopenia (25%), trombopenia (5%).
- Hepatotoxicidad. Hipersensibilidad. Mayor susceptibilidad a infecciones. Mayor susceptibilidad a neoplasias (melanoma, escamoso cutáneo, Kaposi, cérvix)
- Interacciones con Alopurinol (reducir AZA 50%).

Monitorización:

- Hemograma y enzimas hepáticas a los 2 semanas del tratamiento y luego cada 3 meses tras alcanzar dosis de mantenimiento.
- Reducir dosis si alteración.

METOTREXATE (oral 2.5 MG, viales sc 7.5, 10, 15, 20, 25):

Posología:

- Dosis de inicio 7.5 - 15 mg semanal. Aumentar cada 2-4 semanas según respuesta y tolerancia, máximo 25 mg/semana. Si oral repartir en 2-3 veces el día de la toma.
- Folic 5 mg al día siguiente, para reducir yatrogenia.
- Es el fármaco IS de elección en Sarcoidosis, en la infancia o para asociar a fármacos biológicos.

Efectos secundarios (pueden comenzar a las 48 horas):

- Síntomas digestivos frecuentes, raramente obligan a su suspensión.
- Anemia megaloblastica, pancitopenia.
- Neumonitis intersticial no dosis dependiente, en los primeros meses. Suspender y administrar corticoides.
- Hepatotoxicidad, favorecida por edad avanzada, insuficiencia renal, alcohol, dosis elevadas y diabetes.
- Teratógeno en mujeres y varones.
- No utilizar con salicilatos y cotrimoxazol. Interacciones con AINE, ciclosporina, quinolonas, sulfamidas y teraciclinas.

Monitorización:

- Hemograma y bioquímica hepática cada 1-2 meses, si se elevan ligeramente reducir dosis, si moderada y persiste suspender y valorar otras causas / biopsia hepática.

CICLOSPORINA (Sandimun 25, 50, 100):

Posología:

- Dosis habitual de inicio en uveítis 5 mg/Kg/día, repartido en 2 tomas. Si ineficaz subir hasta 10 mg/Kg/día. En otras patologías se suele iniciar en 2.5 mg/Kg/día y la máxima 4 mg/Kg/día.
- La ciclosporina A (CyA) es el fármaco inmunosupresor sobre el que existe mayor información en cuanto al tratamiento de la uveítis, y se considera en muchos centros de primera elección.
- Tiene una acción rápida (pico de eficacia a los 7-15 días), disminuye las exacerbaciones de la enfermedad, responden a ella alrededor del 60% de los pacientes tratados, tiene una eficacia comparable a los corticoides sistémicos, ahorra corticoides y su efecto es dosis dependiente pudiendo reaparecer la enfermedad si se suspende rápidamente o por debajo de determinada dosis.
- El tratamiento con ketoconazol (potente inhibidor del citocromo P-450) ha permitido reducir precozmente la dosis de CyA manteniendo su eficacia, lo cual puede ser de interés.
- La dosis inicial más común de CyA es de 3-5 mg/kg/día fraccionado en dos dosis. En casos de ineficacia se puede subir hasta 10 mg/kg/día. Una vez alcanzada la respuesta terapéutica, y tras la retirada de los corticoides, se puede comenzar a bajar su dosis gradualmente un 10% cada mes. Al bajar de 1 ó 2 mg/kg/día existe posibilidad de que brote de nuevo la uveítis.
- Se valorará individualmente la mínima dosis que mantenga el control de la enfermedad.

Efectos secundarios:

- Nefrotoxicidad, dependiendo de dosis, apenas riesgo si menos de 4 mg/Kg/día. Asegurar buena diuresis (hidratación, manitol si precisa) Si excede 30% niveles basales reducir dosis o suspender.
- HTA: reducir dosis o administrar hipotensores (de preferencia antagonistas del calcio, evitar aquellos que faciliten hiperpotasemias).
- Mareos, temblor, encefalopatía. Reducir dosis o suspender.
- Otros: Hipertrichosis, hipertrofia gingival, hepatotoxicidad, intolerancia gastrointestinal, cancer escamoso cutáneo o linfoproliferativos.

- Interacciones: aumentan sus niveles antagonistas del calcio, azoles, claritromicina, alopurinol, amiodarona, antirretrovirales. Disminuyen sus niveles: rifampicina, carbamacepina, fenitoina, bosentan.

Monitorización:

- Monitorizar niveles plasmáticos (50 - 100 ng/ml), ajustar dosis según niveles y efectos secundarios.
- Hemograma, función renal, iones, glucemia, transaminasas y tensión arterial cada 2 semanas, posteriormente cada 2 meses.

TACRÓLIMUS (Prograf 0.5, 1, 5 mg):

Posología:

- Dosis diaria entre 0.05 y 0.15 mg/Kg/día, repartidos en 2 dosis. Máxima 0.15 mg/Kg/día.

Efectos secundarios:

- Similar a ciclosporina, produce menos HTA, hipertricosis e hipertrofia gingival.
- Toxicidad cardíaca: monitorizar ECG y Ecocardiografía.
- Alteración del SNC: agitación, depresión, migraña, sordera.
- Cataratas, asma, derrame pleural, hiperglucemia, intolerancia digestiva.
- Interacción citocromo P450.

Monitorización:

- Niveles entre 4 - 7 ng/ml. Hemograma, renal, iones, glucemia, transaminasas, tensión arterial cada 2 semanas, posteriormente cada 2 meses.

MICOFENOLATO:

- Posología:
 - Micofenolato de Mofetilo (Cellcept 250, 500 mg): 1.5 - 2 gr/día en 2 dosis.
 - Micofenolato sódico (Myfortic 180 y 360 mg, fórmula cubierta entérica con mejor tolerabilidad digestiva): 1050 - 1440 mg/día.
 - o Equivalencia: 1000 mofetilo = 720 mg micofenolato sódico.
 - o Ajustar dosis en insuficiencia renal, valor si insuficiencia hepática.
 - o Se han publicado varias series donde se encontró una mejoría clínicamente relevante en el 65% de los pacientes, pudiendo reducirse la dosis de corticoides en el 54%, mejorando la agudeza visual prácticamente en todos los casos. Hay que tener en cuenta que en esta serie,

los pacientes fueron muy refractarios, habiendo sido tratados con múltiples inmunosupresores.

- o En uveítis en un fármaco útil para ser asociado a corticoides y ciclosporina.

Efectos secundarios:

- Los más frecuentes gastrointestinales, evitar iniciando con dosis bajas o espaciadas.
- Leucopenia, infecciones, hepatopatía, teratogenicidad.
- Interacciona con hidróxido de aluminio, feroterapia, rifampicina, anticonceptivos, azatioprina.

Monitorización:

- Niveles plasmáticos (0.5 - 1 ng/ml). Control hematológico a las 2 semanas, posteriormente cada 8 semanas.

CLORAMBUCILO (Leukeran):

- El clorambucilo suele usarse durante periodos relativamente cortos (menores de un año) para el control de la enfermedad a dosis de 0,1 a 0,2 mg/Kg/día iniciando el tratamiento con 2 mg, subiendo la dosis 2 mg cada semana hasta alcanzar su dosis máxima, hasta controlar el proceso o hasta producir leucopenia (menor de 2400 leucocitos por ml). En caso de que se necesite una dosis alta para el control de la enfermedad, deberá tenderse a acortar el tratamiento y limitarlo a menos de 6 meses.

CICLOFOSFAMIDA:

- Parece que el efecto de los pulsos intravenosos es menos efectivos que el tratamiento oral en el mantenimiento, pero se suele utilizar en pulsos intravenosos de 750 - 1000 mg / 4 semanas. La dosis empleada está entre 1 y 3 mg/Kg/día dependiendo de la respuesta y la toxicidad que se produzca.

TRATAMIENTO BIOLÓGICOS:

- Previamente su uso descartar procesos infecciosos latentes (especialmente TBC, QuantiFERON) o enfermedades desmielinizantes (RMN cerebral, especialmente en uveítis intermedia y pars planitis), ya que se pueden agravar.
- Cuando no utilizar anti-TNF en uveítis:
 - o Situación sistémica que contraindica el uso de TNF:
 - Embarazo y Lactancia.
 - Infección activa actual ó antecedente de TBC no tratada.
 - Artritis séptica en los últimos 12 meses.
 - Infección de prótesis articular en los últimos 12 meses.
 - Pacientes con úlceras cutáneas o lesiones osteomielíticas crónicas.
 - Insuficiencia cardíaca grado 3 - 4.
 - Afecciones autoinmnes (tipo LES).

- Enfermedad desmielinizante, especialmente si uveítis intermedia o pars planitis.
 - Enfermedad neoplásica durante los 5 años previos.
 - Uso de sonda vesical permanente.
 - Infecciones pulmonares recurrentes.
- o Contraindicado por la propia etiología de la uveítis:
 - Uveitis infecciosas.
 - Síndromes de mascarada: Neoplásicas, paraneoplásicas, por fármacos.
- Se pueden administrar de forma simultánea con la mayoría de los inmunosupresores y con corticoides, que hay que intentar disminuir o suspender la actividad.
- En la actualidad, con los resultados obtenidos de los distintos estudios, podríamos resumir que los criterios concretos de utilización de adalimumab en uveitis son:
 - o Niños con uveitis asociada o no a AIJ con actividad a pesar del tratamiento inmunosupresor convencional.
 - o Niños con uveitis asociada a AIJ con factores de riesgo de mal pronóstico (menores de 10 años, ANA positivos y forma oligoarticular de la enfermedad).
 - o Pacientes con EA y uveitis anterior crónica con mala respuesta a tratamiento inmunosupresor o que presentan brotes recidivantes de uveitis a pesar de seguir de forma correcta el tratamiento convencional.
 - o Pacientes con uveitis asociada a EII con mala evolución con tratamiento convencional.
 - o De elección en pacientes con psoriasis y enfermedad moderada-grave, incluyendo en este grupo a pacientes con brotes recidivantes de uveitis o aquellos con riesgo de desarrollar daño irreversible por la uveitis.
 - o De elección en pacientes con EB con afectación importante de la agudeza visual o afectación retiniana, ya sea en forma de vasculitis o afectación macular.
 - o Pacientes con EB y uveitis recidivante a pesar de tratamiento inmunosupresor.
 - o Sarcoidosis, con actividad a pesar del tratamiento inmunosupresor convencional.
 - o Pacientes con otras formas de uveitis, incluidas las idiopáticas, con ausencia de control de actividad con el tratamiento convencional:
 - Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada: muy buena respuesta y capacidad de evitar las recidivas.
 - Enfermedad de *Birdshot* (*retinocoroidopatía en perdigonada*) y Vasculitis endógenas con edema macular: eficaz especialmente sobre el edema macular.
 - Panuveitis idiopáticas no infecciosas.
 - Coroiditis Serpiginosa.
 - Coroiditis Multifocal con Panuveitis y Fibrosis subretiniana: evitando la evolución fibrosante macular de la enfermedad.
 - o Pacientes que no respondieron a tratamiento con infliximab, o que sí lo hicieron y en los que se ha perdido la eficacia, estaría indicado el cambio a adalimumab.
 - o En caso de respuesta parcial al anti-TNF o recaída, las opciones posibles son:
 - Acortar el tiempo de administración de anti-TNF (Adalimumab semanal en vez de cada 15 días) y/o aumentar la dosis anti-TNF (Adalimumab 80 mg).
 - Asociar un fármaco inmunosupresor de otra familia (MTX, Azatioprina).
 - Cambio a otro anti-TNF (y reevaluar en 6 semanas).

INFLIXIMAB (Remicade):

- Anticuerpo monoclonal quimérico (75% humano, 25% murino). Suele asociarse a MTX para evitar anticuerpos.

- Inducción 3 dosis de 5-10 mg/Kg en infusión intravenosa, semanas 0, 2, 6.
- Mantenimiento: Repetir cada 8 semanas; o bien esperar empeoramiento clínico para nuevos tratamientos.
- Se intenta suspender el anti-TNF α cuando llevan un año sin actividad (hasta 1-10 años).
- Especialmente útil en: Vitritis, edema macular y vasculitis. Reducción de brotes en UAA en espondiloartropatías. Casos graves de Behçet. Rescate en fallos de IS.
- Baja toxicidad, frecuentes reacciones durante la infusión, que se previene con antihistamínicos y analgésicos.
- Descartar TBC y desmielinizantes.
- Es conveniente asociar MTX para disminuir la producción de autoanticuerpos asociada a infusiones múltiples.
- El fracaso en el tratamiento de las uveitis con infliximab no implica obligatoriamente un fracaso del tratamiento con adalimumab.

ADALIMUMAB (Humira):

- Anticuerpo monoclonal humanizado. No precisa asociar MTX para evitar anticuerpos.
- Dosis de inducción de 80 mg sc (a elección del prescriptor puede no utilizarse) o bien sólo día 0, o bien dosis los días 0, 1 y 7.
- Dosis de mantenimiento 40 mg cada 2 semanas, subcutáneo. Primera dosis de mantenimiento a la semana de dosis de inducción. Espaciar dosis si buen control.
- La asociación con MTX reduce su aclaramiento sérico.
- Se intenta suspender el anti-TNF α cuando llevan un año sin actividad (hasta 1-10 años).
- Especialmente útil en UAC con AIJ.
- Descartar TBC y desmielinizantes.
- Efecto secundario más frecuente: reacción autolimitada en el lugar de la inyección sc.
- Ventajas sobre Infliximab: menos reacciones al ser humanizado 100%, administración subcutánea más cómoda (ambulatoria).

RITUXIMAB (MABTHERAR):

- Anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano que se une específicamente al antígeno CD20 de los linfocitos B, induciendo la muerte celular por apoptosis.
- Especialmente útil en los síndromes mascarada por linfomas intraoculares.
- Experiencia en el contexto de las inflamaciones intraoculares: escleritis, VKH y de E. de Behçet. Wegener.

TOCILIZUMAB (ACTEMRAR):

- Anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea el receptor de la IL-6 e interfiere con ello la transmisión de señales proinflamatorias.
- Uso en casos de ausencia de respuesta al administrar terapias biológicas.
- Dosis propuesta: 8 mg/kg intravenosa a lo largo de una hora cada cuatro semanas.

UVEITIS INFECCIOSAS:

CITOMEGALOVIRUS.

- Relacionada con VIH (especialmente < 50 CD4, descartar coexistencia sífilis) y otras inmunodepresiones (trasplantados, quimioterapia).
- Diagnóstico clínico. Serología no útil (75% población general seropositiva). PCR en humor acuoso o vítreo.
- Tratamiento:
 - o Sistémico: Valganciclovir, ganciclovir, foscarnet (mantener hasta remisión de retinitis y valores > 150 CD4).
 - o Tratamiento intraocular: Implantes ganciclovir (duración efecto 6-12 meses) ó inyección intravítrea de ganciclovir o foscarnet 2 veces/semana hasta inactivar retinitis.

SÍFILIS:

- Puede adquirir cualquier patrón ("gran simuladora").
- Datos típicos de Sífilis. Serología no treponémica y treponémicas. PCR. Punción lumbar para descartar neurosífilis asintomática (5-10%).
- Tratamiento (Se considera como neurosífilis y se trata como tal):
 - o Penicilina G sódica intravenosa durante 10-14 días.
 - o En alérgicos: Ceftriaxona o Doxiciclina.
 - o Prevención de reacción de Jarish-Herxheimer con corticoides orales.

TUBERCULOSIS:

- Puede adquirir cualquier patrón ("gran simuladora").
- Diagnóstico de certeza: demostrar la presencia en baciloscopia de esputo, acuoso o vítreo. PCR.
- En toda uveítis es necesario descartar TBC activa o latente.
- La Uveitis Anterior suele ser cónica, granulomatosa y muy sinequiente.
- Formas de uveítis posterior: coroiditis miliar, granulomas coroideos, vasculitis retiniana, enfermedad de Eales (vasculitis periféricas oclusivas), neurorretinitis, ...
- Tratamiento: Rifampicina, Isoniacida, Pirazinamida, Etambutol 2 meses, seguido de Isoniacida y Rifampicina hasta completar 9-12 meses. Se puede asociar a corticoides durante 4 semanas.

LEPRA:

- Transmisión respiratoria. Asociada a clínica general, más frecuente en forma lepromatosa (mas contagiosa y seera, hipopigmentacion, perdida de sensibilidad y dolor neuropático). Biopsia cutánea.

- Diagnóstico diferencial con TBC y Sarcoidosis.
- Tratamiento: Rifampicina, dapsona, clofazima.

WHIPPLE:

- Síntomas generales con uveítis crónica bilateral.
- Biopsia gastrointestinal. Biopsia y PCR en vítreo.
- Tratamiento general: Doxiciclina + hidroxicloroquina 12-18 meses.
- Tratamiento en afectación ocular o cerebral: Cotromioxazol durante 1-2 años, precedido durante 2 semanas de Ceftriaxona ó Penicilina+estreptomicina.

HERPES:

- Queratouveitis y uveítis anteriores solitarias: Historia previa de queratitis herpética. PCR de humor acuoso (diferenciar CMV, VHS, VVZ). Tratamiento tópico (corticoide + aciclovir o ganciclovir), junto antiviral sistémico (VHS y VHZ: Valaciclovir; CMV: valganciclovir) de mantenimiento durante años para evitar recurrencias.
- Síndrome de necrosis retiniana aguda (ARN): Predominio unilateral. Necrosis retiniana + arteritis oclusiva retiniana + panuveitis. Papilitis con atrofia óptica muy frecuente, así como desprendimiento de retina entre 1º-5º mes. Inmunocompetentes. 70% reactivación VHZ. Jóvenes VHS, ancianos VHZ. Diagnóstico por PCR en humor acuoso o vítreo. Tratamiento antiviral sistémico + intravítreo, panretinofotocoagulación, vitrectomía pars plana. Tratamiento profiláctico al menos 1 año para evitar afectación del segundo ojo.
- Necrosis retiniana externa progresiva (PORN): Predominio bilateral. Exclusivamente inmunodeprimidos. 70% reactivación CMV. Similar a previo.

BARTONELLA (ARAÑAZO DE GATO):

- Zoonosis, con afectación ocular y sistémica. Conjuntivitis oculoganglionar de Parinaud. Causa más frecuente de neurorretinitis (sarcoidosis, sífilis, TBC, TSP, toxocara, Lyme, leptospira). Uveitis. Serología. Tratamiento con doxiciclina 100 mg vo/12h x 4-10 semanas (asociar Rifampicina si grave).

BORRELIA (ENFERMEDAD DE LYME):

- Zoonosis, con afectación ocular y sistémica. Fase precoz con eritema migrans y conjuntivitis folicular. Enfermedad diseminada con eritema crónico migrans, meningo-encefalitis, parálisis pares craneales, uveítis intermedia con vitritis severa y uveítis anterior granulomatosa. Diagnóstico por serología o PCR en vítreo. Tratamiento oral con doxiciclina o amoxiclavulánico 14 días; si afectación del SNC o recurrencias: Ceftriaxona o cefotaxima 3 semanas.

COXIELLA (FIEBRE Q):

- Zoonosis. Clínica ocular aguda con queratitis y uveítis anterior, tratamiento con doxiciclina x 21 días. Forma crónica con panuveítis, tratamiento con doxiciclina + ciprofloxacino durante 3 años. Diagnóstico por serología o PCR.

RICKETTSIAS (FIEBRE BOTONOSA MEDITERRÁNEA):

- Zoonosis. Lo más frecuente vitritis y vasculitis retiniana. Diagnóstico serología, PCR. Tratamiento con doxiciclina 10 semanas o ciprofloxacino 10 días.

CANDIDA:

- Tratamiento sistémico, junto con inyección intravítrea de voriconazol o anfotericina B. La vitrectomía precoz es obligatoria.

TOXOPLASMA:

- Causa más frecuente de uveítis posterior en todas las edades.
- Típicas: Foco de coriorretinitis blanco-amarillenta de bordes pocos definidos. Neurorretinitis con "estrella macular" lipídica asociada. Forma punctata externa.
- Diagnóstico clínico: consumo carne cruda o contacto con gatos, + "faro en la niebla". Cociente Goldman-Wittmer-Desmonts serológico vítro/sérico; PCR humor acuoso.
- Tratamiento (siempre):
 - o Antibiótico oral 6 semanas: Cotrimoxazol (alternativa clásica: Sulfadiacina + pirimetamina + fólico).
 - o Prednisona 0.5-1 mg/Kg/día en vitritis intensa con afectación macular o papila óptica.
 - o Profilaxis con cotrimoxazol o azitromicina si más de 2-3 brotes al año.
 - o Tratamiento intravítreo con clindamicina si alergia o embarazo.
 - o Vitrectomía si complicaciones.

TOXOCARA:

- Infección por nematodo, larva migrans visceral. Granuloma focal periférico o en polo posterior. Endoftalmitis crónica. Diagnóstico clínico. Serología en humor vítreo o acuoso, con eosinofilia. Ecografía.
- Tratamiento: Antihelmínticos (tialbendazol, albendazol, mebendazol) durante 5 días. Si muy activa considerar corticoides.

BIBLIOGRAFÍA:

- Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, Nussenblatt RB, Stiehm ER, 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; 130:492-513.
- Smith JR, Rosenbaum JT: Management of uveitis: a rheumatologic perspective. *Arthritis Rheum* 2002; 46:309-18.
- Espinosa, Adán, Pelegrín. Uveitis. En: Cervera, Espinosa, Ramos-Casals e al. *Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento*. Ed Panamericana, 2015: 359-371.
- Manuel Díaz Llopis et al. Uveitis y Escleritis. Diagnóstico y tratamiento. Ponencia oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 2014.
- Manuel días Llopis et al. Uveítis. Protocolos diagnósticos y nuevas estrategias terapéuticas. Sociedad Española de Uveitis e Inflamación Ocular. Grupo Español Multicéntrico para el estudio de las uveítis. 2011.
- Rosenbaum JT et al. Uveitis: Treatment. UpTo Date. Nov 22, 2016.
- G J. Jaffe, AD. Dick, A P. Brézín et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med* 2016; 375:932-943.