

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO PARA PACIENTES CON UVEITIS DE ORIGEN AUTOINMUNE

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, Criptococcosis, 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 antifosfolipídicos.

TRATAMIENTO DE LA UVEITIS ANTERIOR:

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

1. UVEÍTIS ANTERIOR AGUDA (UAA): 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 (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, ¿cómo podemos prevenir entonces las recidivas frecuentes?:
 - La **sulfasalacina (SSZ)** parece eficaz para la prevención de la UAA recidivante unilateral en pacientes con espondilitis anquilosante.
 - El **infliximab** parece eficaz en el tratamiento de la UAA recidivante unilateral refractaria o crónica asociada a EA u otras espondiloartropatías.
 - 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.

- **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 periorbitales o sistémicos no resuelven el problema, lo más adecuado será tratarla como una uveítis con afectación intermedia o posterior (ver más adelante).

No se ha probado la sulfasalacina en el tratamiento de la UAC, pero pudiera ser una opción intermedia antes de los inmunosupresores.

TRATAMIENTO DE LA UVEÍTIS INTERMEDIA, POSTERIOR Y PANUVEÍTIS.

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.

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. 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.

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.

• Ciclosporina.

- La ciclosporina A (CyA) es el fármaco inmunosupresor sobre el que existe mayor información en cuanto al tratamiento de la uveítis, de hecho, es el único en cuya ficha técnica se incluye formalmente la indicación de "uveítis endógena o asociada a la enfermedad de Behçet". Se considera en muchos centros de primera elección.

- Tiene una acción rápida (se puede encontrar mejoría en pocas semanas), 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 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.
- **Tacrólimus.**
 - Puede ser también eficaz en el tratamiento de la uveítis no infecciosa. No se recomienda su uso junto con la CyA por el incremento de riesgo de toxicidad renal que podría producirse.
- **Metotrexate.**
 - En algunos centros, el MTX se usa como inmunosupresor de primera elección para el tratamiento de la uveítis refractaria que no se controla con corticoides orales (se consideró eficaz en el 76% de los casos).
 - Suele comenzarse el tratamiento con 7,5 mg a la semana subiendo la dosis en función de la respuesta cada mes hasta los 25 mg semanales.
- **Azatioprina.**
 - La azatioprina (AZA) es otro de los inmunosupresores que se han usado de primera elección.
 - En pacientes con enfermedad de Behçet se demostró que la AZA (a dosis de 2,5 mg/Kg/día) puede prevenir la aparición de la uveítis.
- **Micofelonato mofetil.**
- 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. La dosis usual es de 1g dos veces al día.
- **Clorambucilo.**

- 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. La dosis empleada está entre 1 y 3 mg/Kg/día dependiendo de la respuesta y la toxicidad que se produzca.

3. TRATAMIENTO COMBINADO:

En un trabajo se probó en 32 pacientes con uveítis idiopática refractaria la combinación de un corticoide, MTX y CyA consiguiéndose la remisión total de la enfermedad en la totalidad de los pacientes con la normalización de la agudeza visual en 20 de los 32 y mejoría de ésta en el resto. La remisión se mantuvo durante el periodo de seguimiento medio del estudio que fue de 10,8 meses.

4. INFLIXIMAB:

Las pautas de tratamiento empleadas han sido muy variables. El tratamiento de 25 pacientes con uveítis asociada a la enfermedad de Behçet con una dosis única de 5 mg/Kg se encontró una mejoría de la inflamación ocular a las 24 horas de la infusión en 24 de los 25 pacientes, así como de la vitritis y la retinitis que se controló en el 100 %. El edema macular quístico (importante manifestación que puede producir secuelas permanentes en la visión) se resolvió en el 90% al cabo de 28 días. Del grupo inicial de 25 pacientes, en 15 se detectó una recidiva tras las 4 semanas del seguimiento inicial y se les incluyó en un protocolo de infusiones de 32 semanas (semana 4, 8, 16, 24 y 32 tras la primera). De los 15, se obtuvo la remisión completa de la enfermedad en el 60% y se consiguió reducir el número medio de brotes de uveítis y mejorar la agudeza visual en todos.

De todo lo anterior se puede concluir que, en casos de uveítis refractaria, especialmente asociada a la enfermedad de Behçet, el infliximab puede ser eficaz.

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 vitreoretiniana 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.

PROTOCOLO TERAPEUTICO SEGUIDO EN NUESTRO HOSPITAL.

En casos de UAA:

Si presenta 3 ó más brotes anuales o dos brotes en menos de 3 meses, situación poco frecuente, se comienza el tratamiento con SSZ en dosis crecientes hasta llegar a 2 g/d. Subimos la dosis 500 mg en cada nuevo brote hasta llegar a 3g. Es raro que una UAA necesite para su control de una infiltración periocular de corticoides o corticoterapia sistémica.

En casos de UA crónica:

Si el problema no se resuelve con tratamiento tópico: curso de dosis medias de corticoides (menores de 30 mg/d de prednisona) o infiltraciones perioculares. Si estas medidas no funcionan, emplear SSZ o MTX.

En uveítis intermedias, posteriores o panuveítis, comenzar con corticoterapia oral:

Si se considera al paciente refractario o si se trata de una enfermedad de Behçet, al corticoide añadimos CyA a dosis de 5 mg/Kg hasta el control de la enfermedad tras lo que descendemos paulatinamente el corticoide y, una vez que hemos logrado suspenderlo, comenzamos la bajada gradual de la dosis de CyA hasta el mínimo eficaz.

En casos refractarios, la segunda elección es el MTX y, en casos en que esté contraindicado, la AZA.

Si finalmente, estos tratamientos se consideran ineficaces, introducimos infliximab a dosis de 5 mg/kg las semanas 0, 2 y 6, manteniendo el inmunosupresor, preferiblemente MTX. En caso de nueva recidiva, ponemos otro nuevo ciclo de 3 dosis de infliximab.

(24) 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.

(25) Smith JR, Rosenbaum JT: Management of uveitis: a rheumatologic perspective. Arthritis Rheum 2002; 46:309-18.