

Tratamiento de la enfermedad uveal

Hoy en día el oftalmólogo tiene un importante arsenal farmacéutico para poder tratar la enfermedad uveal. Dividiremos los tratamientos en: tratamientos locales y tratamientos sistémicos. Los tratamientos locales los subdividiremos en 3 grupos: tratamiento tópico, tratamiento con inyecciones subtenonianas y tratamiento con inyecciones intravítreas. El tratamiento sistémico lo subdividiremos en 2 grandes capítulos: tratamiento corticoideo y tratamiento con inmunosupresores.

Tratamiento sistémico

Corticoides

Los tratamientos sistémicos se utilizan fundamentalmente en tratamiento corticoideo sistémico con prednisona o prednisolona. Tienen un rápido efecto anti-inflamatorio, disminuyendo la migración leucocitaria, estabilizando el endotelio vascular y disminuyendo la cascada inflamatoria. Utilizaremos fundamentalmente 3 corticoides: prednisona, metilprednisolona y prednisolona, con una actividad anti-inflamatoria de 4-4/1 referidos a la hidrocortisona. Las dosis que utilizaremos dependerá del grado de inflamación y la entidad clínica, si bien solemos iniciar cuando iniciamos tratamiento sistémico una dosis de 1 mg/kg peso. Es importante recordar los importantes efectos secundarios que presentan en su forma crónica sobre el cuerpo, en forma de síndrome de cushing, o sobre las estructuras oculares en forma de catarata y glaucoma. Es la primera línea de actuación anti-inflamatoria en las uveítis, con afectación de polo posterior o intermedio, y siempre y cuando la enfermedad uveal es bilateral o cuando se asocia a otra enfermedad inmunológica que requiere tratamiento. Es importante utilizar una pauta descendente lenta para evitar recaídas frecuentes y conocer que existen unos límites por los cuales no podemos mantener un tratamiento corticoideo. En nuestro caso utilizamos el

límite de 10 mg para asociar un tratamiento inmunosupresor al tratamiento corticoideo. La pauta que utilizamos normalmente es la de mantenimiento de 1 mg/kg peso durante 1 mes, reducción de 10 mg mensuales hasta llegar a una pauta de 30 mg y a partir de entonces una reducción de 5 mg mensuales, existiendo el riesgo de recidiva a partir, normalmente, de 20 mg. El paciente tiene que haber completado al tratamiento crónico corticoideo un estudio con Rx de tórax y un PPD para evitar la reactivación de enfermedad tuberculosa y añadir al tratamiento corticoideo tratamiento antiosteoporótico en forma de calcio, vitamina D o difosfonatos. En personas mayores el tratamiento corticoideo puede condicionar, sobre todo en el primer mes, una pérdida ósea muy importante, que va a condicionar aplastamientos vertebrales y fracturas, condicionando de forma importante la calidad de vida de dicho paciente.

Tratamiento con inmunosupresores

Los inmunosupresores más utilizados en Oftalmología son la ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato acetilo, clorambucilo, ciclosporina y FK506. En la actualidad también se están iniciando tratamientos específicos con anticuerpos monoclonales anti-TNF.

Ciclofosfamida

Es un antimetabolito que bloquea la proliferación de las células en división. La dosificación utilizada es 1-2 mg/kg peso/día. Se utiliza fundamentalmente en las vasculitis necrotizantes sistémicas. Tiene como efectos secundarios una mielosupresión y una cistitis hemorrágica. En la actualidad es poco utilizado en oftalmología.

Azatioprina

Antimetabolito que bloquea la proliferación de las células en división. Se convierte por metabolización hepática en mercaptopulina, que inhibe la síntesis de purinas y bloquea el ADN cuando las células es-

tán en división. Es muy eficaz para evitar la proliferación de linfocitos B y T, sin tener apenas efecto sobre un proceso inflamatorio establecida. La dosificación es de 2-3 mg/kg peso/día. Como complicaciones presenta mielosupresión y afectación hepática, que puede condicionar la retirada del fármaco. La indicaremos cuando normalmente no podemos mantener la dosificación de corticoides por debajo de 10 mg. La utilizaremos en oftalmía simpática, en la enfermedad de Behçet, en las vasculitis sistémicas, en la coroidopatía serpinginosa y en las vasculitis retinianas que no hayan respondido a ciclosporina, añadiéndola junto a ciclosporina como tratamiento con corticoides único.

Micofenolato

Es un profármaco que se hidroliza el ácido micofenólico. Inhibe la inosin-monofosfato e sidrogelasa, que se aprecia para la síntesis de la guanosina. Inhibe por tanto la síntesis de linfocitos P y T. Tiene un efecto parecido a azatioprina, si bien se ha demostrado tiene una actividad inmunosupresora más importante. La dosis habitual es de 1 g/12 h, siendo el máximo de 3 g/día. Es un fármaco de elección en los trasplantes, si bien en uveítis refractarias donde los demás inmunosupresores no han funcionado, podría ser un tratamiento eficaz. En estos momentos se está evaluando su indicación dentro de la uveítis. Sus efectos secundarios más importantes son los gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea y vómitos), mielosupresión y afectación hepática.

Metroxate

Es un fármaco ahorrador de corticoides. Inhibe la dihidrofolato reductasa, que es necesario para la síntesis del DNA. El efecto inmunosupresor es debido al efecto antiproliferativo sobre las células inmunes en rápida división. Sus efectos secundarios más frecuentes son la hepatotoxicidad y mielosupresión. Ocasionalmente neumonitis intersticial y mucositis. No se debe administrar junto con alcohol. La dosis habitual es de 7.5 a 25 mg semanales, añadiendo un suplemento de ácido fólico a las 24 h de su ingesta. En caso de aumento de transaminasas 2 veces el valor normal se tendrá que retirar. Su indicación fundamental es en el control de la inflamación en uveítis, que no han respondido a los corticoides y que requieren más de 10 mg. Está indicada también en las escleritis y en uveítis de origen idiopático que no requieran una indicación clara de otro inmunosupresor como ahorrador de corticoides.

Ciclosporina A

Es uno de los fármacos más usados en la actualidad en el tratamiento de la inflamación ocular que no

responda a tratamiento corticoideo o requiera de largo tiempo de tratamiento por múltiples recidivas. La ciclosporina inhibe la actividad de la ciclofilina. La ciclofilina controla la síntesis de proteínas implicadas en la activación linfocitaria, bloquea la producción de interleucina II, limitando la activación de linfocitos CD4 y CD8, reduciendo la producción de interferon γ . Es un inmunosupresor selectivo sobre las células D, sin causar efectos citotóxicos generalizados. Sus indicaciones son uveítis crónica recidivantes posteriores, estando especialmente indicada en la enfermedad de Behçet, en las vasculitis retinianas, en parsplanitis que no sea una indicación la vitrectomía, en la coroidopatía serpinginosa, en la oftalmía simpática junto a ciatropina y en general cualquier uveítis crónica posterior recidivante o que requiera dosis altas de corticoides. La ciclosporina se controlará mensualmente, estando en rangos entre 100 y 400, según el laboratorio. Como complicaciones las fundamentales son insuficiencia renal, hipertensión arterial, hipertricosis, hemorragias gingivales, alteraciones hepáticas ocasionales y molestias gastrointestinales. Tiene múltiples interacciones con otros fármacos, de ahí la importancia de valorar el tratamiento general que presente el paciente por otras patologías asociadas. Su efecto comienza entre la primera y segunda semana, a diferencia de los otros inmunosupresores, que tardan entre 2 a 4 meses en iniciar su efecto. La ciclosporina es un buen inmunomodulador para controlar la inflamación ocular pero presentan frecuentes recidivas una vez retirada.

Tacrólimos

Su nombre genérico es FK506. Tiene una acción muy similar a la ciclosporina. La dosificación es de 0.1 a 0.15 mg/kg, repartida en dos dosis. Los niveles plasmáticos son entre 5 y 10 ng/ml. Presenta los mismos efectos secundarios que la ciclosporina, siendo el hirsutismo y la hipertrofia gingival no presentes. Presenta una neurotoxicidad más frecuente que la ciclosporina. Los pacientes que no han respondido a otros inmunosupresores, incluso ciclosporina, se puede iniciar un tratamiento con tacrólimos. No es un fármaco de primera línea en el tratamiento de la uveítis.

Tratamiento con anticuerpos anti-TNF

Los tratamientos anti-TNF están siendo evaluados en la actualidad. Sus indicaciones en la actualidad son la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con fistulización, la artritis reumatoide y las espondilopatías, existiendo en la actualidad muy pocos estudios sobre la inflamación ocular. En estos momentos hay varios protocolos en estudio. Con-

tamos con dos diferentes fármacos: anticuerpos anti-TNF y anticuerpos anti-receptor del TNF. En uveítis refractarias que no han respondido a los tratamientos habituales podría intentarse dicho tratamiento. La literatura hay casos aislados en la enfermedad de Bejet, en vasculitis retinianas y en panuveítis con resultados esperanzadores. En la actualidad no existe una indicación clara para su tratamiento.

Clorambucilo

Es un inhibidor también de la síntesis celular. Es un fármaco con importantes efectos secundarios, tanto a nivel gonaral como a nivel de posibilidad de presencia de leucemias y linfomas a la larga. En la actualidad se utiliza con muy pocas indicaciones clínicas. Se tiene amplia experiencia en las uveítis, en la enfermedad de Behçet y en la coroidopatía serpinginosa. Es un fármaco que puede presentar inmunosupresión tanto durante el tratamiento como posterior a él, con lo cual es de difícil manejo, si bien no es frecuente que presente depresión medular severa, si bien pueden ser graves. La dosificación es de 0.1-0-2 mg/10 kg de peso, siendo la dosis habitual entre 6-8 mg/día. Se realizarán controles mensuales y sus efectos secundarios fundamentalmente son a nivel medular y ocasionalmente a nivel pulmonar. Su indicación normalmente hoy en día es en la enfermedad de Bejet con afectación cerebral y en la coroidopatía serpinginosa.

Consideraciones generales del tratamiento inmunosupresor

El tratamiento inmunosupresor tenemos que valorar siempre que una vez iniciado el mínimo tratamiento será de un año. Que los pacientes tienen que ser controlados mensualmente analíticamente para ver las complicaciones generales que pueden presentar, valorar que en los pacientes que presentan inmunosupresores clásicos su efecto empezará entre el segundo al cuarto mes, no pudiendo valorar los resultados hasta pasados 4 meses para decidir su retirada. Los inmunosupresores clásicos pueden condicionar largas remisiones de la enfermedad, a diferencia de la ciclosporina que presenta frecuentes rebotes una vez retirada. Es necesaria la colaboración de un internista para valorar efectos secundarios y controles de la inmunosupresión. Los pacientes que se inmunosupriman con corticoides o inmunosupresores precisan previamente de un estudio general con analítica general, RX torax, virus hepatitis, HIV y PPD y según resultados valorar profilaxis para TBC, todas esta pruebas pueden ser coordinadas con los servicios de Medicina Interna

Tratamientos locales oculares

Dento de los tratamientos locales distinguiremos:

- Gotas de corticoides tópicos.
- Tratamientos topicos intra oculares.
- Corticoides sub conjuntivales.
- Corticoides sub tenonianos.
- Corticoides intra vítreos.
- Dispositivos de liberación lenta de corticoides intra oculares.

El tratamiento de las uveítis anteriores se establece con gotas tópicas de corticoides veiculizados en forma de fosfato, alcohol y acetato teniendo diferentes grados de difusión dependiendo del grado de inflamacion del estroma y epitelio corneales los más usados son:

- Dexametasona (maxidex).
- Prednisolona (pred forte).
- Fluometolona.
- Rimexolona (Vexol).

La desametasona y la prednisolona son los más usados existiendo pauta desde 90 gotas en un día hasta una frecuencia de tres gotas a la semana se utilizan en combinación con cicoplegicos y midriaticos no penetrando en el polo posterior, son de elección en las iritis y iridociclitis y no se requiere añadir tratamientos sistémicos corticoideos dada que la concentración que alcanzan en el polo anterior es mucho más alta que con el tratamiento sistémico. Existen muchas pautas de tratamiento tópico nosotros comenzamos con pautas los pimeros días de 12 a 24 gotas con pomada de hidrocortisona nocturna para poder aumentar el intervalo de las gotas por la noche, no disminuyendo la dosis hasta pasados siete días y la inflamación desaparezca con posterior retirada lenta entre dos y cuatro semanas. En el caso de las uveítis asociadas al HLA B27 es necesario utilizar en ocasiones pautas muy agresivas dado que con frecuencia no responden a una gota horaria necesitando la pauta de 90 gotas (una gota cada minuto los cinco primeros minutos de cada hora) y no ceder con los tratamientos hasta la desaparición de la inflamación. En el síndrome de posner y en las herpéticas se asociará un tratamiento antihipertensivo la respuesta a los corticoides es rápida y no se requieren dosis tan altas si una retirada lenta por frecuentes recidivas. Los coticoides fluorados como la fluometolona tienen una mala penetración en el humor acuoso estando indicada en las uveítis con lesiones corneales como es el caso de las uveítis herpéticas con lesiones disciformes asociadas que no se usará

en el resto de las uveítis. La rimexolona es el último esteroide tópico que disponemos, su potencia es intermedia-alta, no penetra bien la córnea disminuyendo la incidencia de hipertensión ocular como en el caso de la fluometolona. No está por actualmente aceptada en el tratamiento de las uveítis si bien existen algunos trabajos en la literatura con resultados satisfactorios, en nuestra experiencia en uveítis severas la potencia no ha sido suficiente teniendo que sustituirla por otro corticoide.

Tratamientos tópicos intra oculares

Las *inyecciones sub conjuntivales* están en la actualidad en desuso en la uveítis anterior utilizándola en casos muy agresivos de uveítis HLA B27 siempre en dosis única de pednisolona (nunca un corticoide depot por riesgo de glaucoma).

Los *corticoides sub tenonianos* son bien utilizados como una importante herramienta de control de inflamación del polo posterior, utilizamos triancinolona anestesiando previamente la conjuntiva e introduciendo la aguja de insulina en la tenon superior o inferior su efecto puede durar entre 45 y 90 días. Los utilizaremos en inflamaciones preferentemente unilaterales, su uso viene limitado por la colaboración del paciente que es imprescindible y en la fibrosis que conlleva su uso repetido en la tenon impidiendo su colocación. Sus efectos más frecuentes son peque-

ños equimosis en las zona de punción que se autolimitan. La perforación ocular que es más frecuente en escleras delgadas como la de los miopes y la hipertensión ocular. Esta contraindicada en los procesos inflamatorios con componente escleral y en la toxoplasmosis.

Los *corticoides intra vitreos* tienen en sí las mismas indicaciones que los subtenonianos con una acción más rápida potente y duradera por lo que su utilización previa a la cirugía vitreo-retiniana o como profilaxis de inflamación en los post operatorios de cirugía posterior se está imponiendo en la actualidad, utilizamos triancinolona y como complicaciones tenemos en 20-30% de los pacientes, hipertensión ocular que se controla en la mayoría de los casos con tratamiento médico teniendo que ser retirado quirúrgicamente como en el caso de las sub tenonianas en muy raros casos. La endoftalmitis es una posible complicación grave recomendando su aplicación en quirófano y con las medidas profilácticas habituales.

En los últimos años se han introducido dispositivos de liberación de corticoides intraoculares con resultados esperanzadores en pacientes con uveítis refractarias a dosis bajas de corticoides o con tratamientos inmunosupresores asociados. Nuestra experiencia es que controlan la inflamación ocular con una no despreciable incidencia de glaucoma y cataratas asociadas. Se necesita un seguimiento más largo para poder sacar conclusiones.