

NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS UVEÍTIS NO INFECCIOSAS

NEW DRUGS IN THE TREATMENT OF NONINFECTIOUS UVEITIS

CANO-PARRA J¹, DÍAZ-LLOPIS M²

Las uveítis se considera que causan aproximadamente el 10% de las cegueras en EEUU. Se justifica la necesidad de nuevos tratamientos para algunas uveítis no infecciosas debido a que los tratamientos convencionales inmunosupresores tienen un éxito terapéutico reducido e importantes efectos secundarios, por tanto es necesario investigar con nuevos fármacos más selectivos en su mecanismo de acción, que sean más potentes en el control de la inflamación ocular a largo plazo y con menos efectos secundarios colaterales.

TRIAMCINOLONA INTRAVÍTREA

Las indicaciones de triamcinolona acetónido (trigon[®]) intravítrea en las uveítis no infecciosas incluyen nuevos brotes de inflamación en pacientes que estaban con tratamiento sistémico inmunosupresor así como efectos secundarios de los tratamientos sistémicos o sospecha de mal cumplimiento del tratamiento corticoideo o inmunosupresor sistémico. Se ha utilizado en pacientes con enfermedad de Behçet, en vasculitis idiopática, en pars planitis y en la panuveítis idiopática. La potencia antiinflamatoria a nivel ocular de la triamcinolona intravítrea a dosis de 4 mg/0,1ml se ha calculado que es unas 70 veces superior a una megadosis intravenosa de 1.000 mg de metilprednisolona (1) lo que permite una mejoría espectacular en el control de la vitritis y del edema macular asociado, con una mejora media de la agudeza visual de 0,6, que se alcanza de media a la semana y permite reducir el tratamiento sistémico en alrededor del 60% de los casos (1).

Las limitaciones de la triamcinolona intravítrea es su efecto temporal que puede obligar a la reinyección y los riesgos asociados a estas inyecciones principalmente la hipertensión ocular (en un 20-43% de los casos) y la endoftalmitis aséptica y la infecciosa para un porcentaje global de endoftalmi- tis de alrededor del 1,1% en diversos estudios.

IMPLANTES VÍTREOS DE CORTICOIDES (RETISERT[®])

El implante vítreo de corticoides (acetónido de fluocinolona, retisert[®]) está indicado en algunas uveítis no infecciosas, pero hay que hacer un balance entre su eficacia y sus efectos secundarios, principalmente catarata e hipertensión ocular. Se ha observado que la eficacia del implante de 0,59 mg es la misma que la del implante de 2 mg lo que puede permitir con menor dosis tener menos efectos secundarios. El implante reduce la tasa de recurrencia de brotes de uveítis del 51% en un seguimiento de 34 semanas al 6,1% y permite reducir la necesidad de mantener el tratamiento previo con corticoides sistémicos y de inyecciones subtenonianas de corticoides (2). El 87% de los ojos tratados estabilizaron la agudeza visual y el 21% mejoraron tres líneas atribuyéndose a la mejoría del edema macular. También hubo un pequeño porcentaje de ojos tratados que tuvieron una pérdida de más de 3 líneas de agudeza visual similar al de los ojos adelfos no tratados.

La catarata es común en las inflamaciones oculares crónicas y muchos pacientes han sido ya operados previamente a enrolarse en los estudios con implantes vítreos o se operan a la vez de la catarata

¹ Doctor en Medicina. Médico adjunto H. Municipal Badalona y director médico de clínica ICOA. Barcelona.
E-mail: jcano@bsa.gs

² Doctor en Medicina. Profesor titular de Oftalmología y jefe de Servicio del H. General de Valencia.

y del implante vítreo. De todas maneras la catarata es una complicación común que puede llegar al 100% de los ojos con inflamación crónica operados con el implante de corticoides y este corticoide intravítreo probablemente acelera el desarrollo de la catarata, aunque los corticoides sistémicos y la propia inflamación crónica también causan cataratas.

La hipertensión ocular por el implante de corticoide requirió tratamiento farmacológico entre el 7,1% y el 91% de los ojos y cirugía filtrante entre el 2,7% y el 13% de los ojos, aunque hay datos de que puede ser necesario hasta en el 32% de los ojos en 2 años de seguimiento (2).

Comparando las ventajas de la inyección intravítrea de triamcinolona frente al implante vítreo de corticoides se observa el menor coste económico y sencillez de la técnica de la primera pero su menor vida media obliga a un mayor número de reinyecciones repetidas aunque la catarata y la hipertensión ocular se dan con menor frecuencia que con el implante vítreo de corticoides que tiene como ventaja una liberación más sostenida del corticoide y durante un mayor tiempo de hasta 2 años.

DACLIZUMAB

El daclizumab (zenapax®) es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido mediante ingeniería genética que conserva un 10% de las secuencias originales del anticuerpo murino del ratón y el 90% es humanizado por lo que es escasamente inmunogénico y tiene una vida media más larga. Daclizumab se une a la subunidad TAC o CD25 del receptor de alta afinidad de la IL-2 expresado en los linfocitos-T activados y bloquea la unión de la IL-2 al receptor y la consiguiente estimulación de la IL-2 de la proliferación y diferenciación de los linfocitos T, que es fundamental tanto para el rechazo de los transplantes como para otras enfermedades autoinmunes como las uveítis.

El daclizumab en un estudio clínico (3) a dosis de 1 mg/kg peso en una pauta de inyección intravenosa mensual durante 24 meses ha conseguido mejorar la inflamación intraocular en un 70% de los casos, siendo particularmente eficaz en las uveítis intermedias y consiguiendo mejorar la agudeza visual en un 10% de los casos por una mejoría del edema macular quístico. En un 40% de los casos se consiguió eliminar la necesidad de corticoides y en un 30% de casos se redujeron a una dosis mínima

de 5 mg de prednisona. Otro estudio de Nussenblatt (4) utilizaba una pauta de inyección subcutánea de daclizumab en una pauta de inducción de dos inyecciones a dosis de 2 mg/kg peso cada dos semanas seguidas de una pauta de mantenimiento de una inyección subcutánea a dosis de 1 mg/kg peso cada dos semanas durante un seguimiento de 22 semanas. Esta pauta de Nussenblatt observaba que la eficacia para mantener la visión y reducir otros fármacos inmunosupresores era del 67% de los casos. De entre los casos que fracasaron destacaba aquellos que no tenían un control estable previo de la inflamación ocular con la terapia inmunosupresora, luego sería mejor enfriar la inflamación autoinmune ocular con una terapia agresiva inmunosupresora antes de iniciar un tratamiento más selectivo y con menos efectos secundarios a largo plazo como el daclizumab pero que no es tan potente de entrada como otros inmunosupresores. Entre los efectos secundarios del daclizumab estarían el rash psoriasisiforme, linfadenopatías, edemas e infecciones (4).

INFLIXIMAB

El infliximab (remicade®) es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino-humano) antiTNF-alfa que ha mostrado ser eficaz en la artritis reumatoide refractarias a otros tratamientos, en la enfermedad de Crohn, en la psoriasis, en las vasculitis sistémicas, y en la sarcoidosis. A nivel ocular se ha utilizado en infusión intravenosa a dosis entre 3-10 mg/kg peso, con éxito en las uveítis infantiles por artritis crónica juvenil, en las uveítis anteriores HLAB27 positiva asociada a la enfermedad de Crohn y refractaria a otros tratamientos, en las uveítis intermedias, en las vasculitis retinianas, en la enfermedad de Behçet y en las escleritis (5), consiguiendo mejorar el grado de inflamación ocular, el edema macular crónico y la neovascularización del segmento posterior.

El factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) juega un papel central en la inducción y en la perpetuación de la inflamación autoinmune al activar las células T y los macrófagos, estimulando la secreción de citoquinas proinflamatorias y de moléculas de adhesión endotelial que aumentan el reclutamiento de leucocitos en el sitio de la inflamación. Además hay evidencias en dos modelos animales de uveítis del papel central del TNF-alfa.

El infliximab es un tratamiento altamente selectivo que evita muchos de los efectos secundarios de

otros agentes inmunosupresores pero también puede tener sus efectos secundarios comunes como dolor de cabeza, náusea, infecciones del tracto respiratorio, fatiga o fiebre. Por otra parte se pueden presentar más raramente otros efectos secundarios graves como inducción de lupus relacionado con fármacos por inducción de anticuerpos anti-DNA, infecciones como por ejemplo reactivación de tuberculosis, inducción de neoplasias, inicio de enfermedad desmielinizante, episodios trombóticos e insuficiencia cardíaca congestiva (5). Actualmente se ha introducido el adalimumab (humira®) que es un nuevo antiTNF 100% humano, que se administra por vía subcutánea y es mejor tolerado, tiene menos riesgo de reacciones alérgicas y de inducción de anticuerpos, aunque de momento sólo se ha utilizado en uso compasivo en la enfermedad de Behçet.

El infliximab tiene una rapidez de acción que lo convierte en una alternativa a las altas dosis de prednisolona como rescate de la recaída aguda inflamatoria ocular. Además se puede combinar sinérgicamente con ciclosporina A y micofenolato mofetilo al actuar por diferentes mecanismos se consigue un mejor control a largo plazo de la enfermedad autoinmune. Como inconveniente está su alto coste económico y su corta duración de acción lo que obliga a la repetición de tratamientos.

Finalmente como conclusión hay que indicar que legalmente la triamcinolona intravítrea, daclizumab e infliximab se pueden usar solamente como uso compasivo en las uveítis no infecciosas, mientras

que el implante intravítreo de corticoides si que tiene su indicación FDA para las uveítis aunque aún no está aprobado ni comercializado en Europa. Una limitación de los estudios publicados con estos fármacos es que son pequeñas series de casos clínicos y sería necesario en el futuro realizar estudios prospectivos a largo plazo, randomizados a doble ciego y enmascarados para establecer la eficacia estadística de cada uno de estos fármacos y compararlos entre sí en el control de la inflamación ocular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benítez del Castillo JM, García Sánchez J. Inyección intravítrea de triamcinolona acetónido en uveítis no infecciosas. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2001; 76: 661-664.
2. Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, Pearson PA, Levy B, Comstock T, et al. Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomised clinical study. *Ophthalmology* 2006; 113: 1020-1027.
3. Hernández Garfella ML, Díaz-Llopis M, Salom Alonso D, Cervera Taulet E. Uveítis recurrentes y tratamiento con anticuerpos monoclonales (daclizumab). *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004; 79: 593-598.
4. Nussenblatt RB, Peterson JS, Foster CS, Rao NA, See RF, Letko E, et al. Initial evaluation of subcutaneous daclizumab treatments for noninfectious uveitis: a multicenter noncomparative interventional case series. *Ophthalmology* 2005; 112: 764-770.
5. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Mankanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor alfa blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004; 111: 352-356.