

Manejo de la Uveítis Asociada a Espondiloartropatías

ENZO CASTIGLIONE A.

Médico Oftalmólogo. Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico Universidad de Chile

Palabras clave:

Uveítis
Espondiloartritis
Manejo

Keywords:

Uveitis
Spondylarthritis
Management

RESUMEN

Alrededor de un tercio de los afectados por espondiloartropatías hará uveítis. Casi siempre serán uveítis anteriores, agudas, unilaterales y autolimitadas, que alternarán entre uno y otro ojo. El tratamiento de elección es el corticoide tópico durante la crisis, que habitualmente resolverá en un plazo no mayor a doce semanas. Hay varias estrategias para reducir la frecuencia e intensidad de las crisis, las que han sido evaluadas en pequeños estudios en sujetos con tres o más episodios anuales. Han sido beneficiosos el metotrexato, sulfasalazina y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), estos últimos en dosis de dos veces por día, no así los AINEs en toma única diaria. Los agentes biológicos anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF por su sigla en inglés), excepto el etanercept, se asocian a muy altos índices de prevención de recidivas en estudios observacionales, pero los estudios comparativos sólo se han hecho para uveítis no-anteriores.

Management of uveitis associated to spondylarthropaties

SUMMARY

About one third of all subjects affected by spondylarthropaties will suffer from uveitis. These will happen to be acute, anterior, unilateral and self-limited uveitis attacks, alternating between one and other eye. First choice treatment consists of topical corticosteroid during the episode that will usually resolve in no more than twelve weeks. There are several useful strategies to reduce the frequency and intensity of the uveitis attacks. These have been studied in small trials with reduced number of subjects suffering from three or more episodes per year. They have shown a beneficial effect for methotrexate, sulfasalazine and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), these last when prescribed twice a day, without proven benefit from taking single daily doses of NSAIDs. Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) biologic agents, except for etanercept, are associated to a huge reduction in the frequency of uveitis attacks in observational studies, but comparative trials available have addressed non-anterior uveitis exclusively.

Correspondencia: Enzo Castiglione A.

Asturias 335, piso 2, Las Condes, Santiago

Correo electrónico: ecastigl@uc.cl

Introducción

La inflamación de los contenidos intraoculares o uveítis afectará a alrededor de un tercio de los pacientes con espondiloartropatías, concentrado especialmente en aquéllos con espondilitis anquilosante. En estos enfermos predominan ampliamente los episodios de uveítis unilaterales, agudas, autolimitadas, afectando el segmento anterior del ojo.

La gran mayoría de los estudios oftalmológicos describe la evolución y características de las uveítis en pacientes HLA-B27 en vez de las asociadas a espondiloartropatías. Esto implica que existe una importante presencia de pacientes con espondiloartropatías en estos reportes, pero que rara vez son reportados en detalle. Asimismo habrá inclusión de sujetos con uveítis y presencia del HLA -sin tener patología reumatológica alguna. La razón de escoger este marcador en vez de un diagnóstico reumatológico se debe a la simplicidad para clasificar sujetos de acuerdo a este criterio único, fácilmente disponible, en contraposición a las dificultades metodológicas de enrolar a aquéllos que cumplan múltiples criterios para ser catalogados en cada subgrupo de espondiloartropatía, lo que requiere además la colaboración de un reumatólogo. Es así que los estudios realizados por oftalmólogos tienden a homologar las características de los portadores de espondiloartropatías con los del universo de portadores del HLA-B27 sin importar si presentan o no alguna enfermedad inmunológica además de la uveítis.

Las estadísticas nacionales son escasas. En 1992 se presentó la asociación con HLA-B27 en siete de 325 casos en el Hospital Salvador⁽¹⁾. El mismo año reportan tres casos de espondilitis anquilosante dentro del grupo de 126 pacientes con uveítis anteriores. En este mismo conjunto se observó ocho sujetos positivos para HLA B27⁽²⁾. Un reporte del año 2014 en base a 611 pacientes con uveítis del mismo Hospital del Salvador identificó 27 casos positivos para el HLA-B27, constituyendo un 4,3% de la muestra⁽³⁾. Todos ellos fueron casos de uveítis anterior. Se identifica a 10 sujetos con asociación a espondiloartropatía seronegativa sin explicitar la ubicación anatómica de su uveítis. Ninguna de estas series alude explícitamente a la presencia (o ausencia) de asociación con artritis psoriática.

Estos tres reportes nacionales tienen la limitación de ser retrospectivos y sin determinación de HLA B27 en todos los casos. Es así como la presencia de este

marcador en casos de uveítis en otras localizaciones que en el segmento anterior pudiera estar sub-reportada. Por simple azar se esperaría la presencia del HLA B27 en alrededor de un 4% en los casos que afecten las demás localizaciones anatómicas.

Hechos estos alcances, el manejo de las uveítis en espondiloartritis y artritis psoriática será como sigue:

Tratamiento de la uveítis

La uveítis típica es anterior aguda (iridociclitis), como ocurrió en el 87% de los casos de la mayor serie publicada, unilateral estricta o unilateral alternante en el 93% de los casos y su duración promedio es de seis semanas⁽⁴⁾. En la definición de agudo se incluyen todos los episodios de duración igual o menor a tres meses⁽⁵⁾. El tratamiento de la uveítis anterior agudo es tópico⁽⁶⁾, debiendo ser vigilado por un oftalmólogo. La prescripción habitual es prednisolona acetato al 1% suspensión oftálmica cada una hora mientras el paciente esté despierto, asociado a midriáticos de acción corta, idealmente tropicamida al 1% solución oftálmica tres veces al día, nombre de marca Mydriacyl. La frecuencia del corticoide tópico se extiende según evolución a partir de la segunda o tercera semana de tratamiento. La frecuencia de midriático se reduce a una gota por noche a contar de la primera a tercera semana de evolución en relación al grado de proteínas en el humor acuoso (Tyndall albuminoide o flare) que es factor de riesgo principal para la formación de sinequias.

Debemos enfatizar a los pacientes la necesidad de agitar muy bien el frasco de prednisolona acetato antes de cada instilación. El acetato de prednisolona es una suspensión de difícil fabricación. La marca original, Pred Forte, requiere agitar entre 12 y 30 veces para permitir la homogenización de la suspensión y así penetrar la córnea en forma adecuada. Algunas copias pueden requerir agitar hasta 70 veces para homogeneizar por completo. Actualmente en Chile disponemos de dos productos de marca como alternativas al Pred Forte: Predsolets Forte y Sophipren. La agitación insuficiente del producto condicionará una menor absorción del fármaco con menor control de la enfermedad en un inicio, y una concentración del mismo hacia el final del frasco, con el potencial de aumentar los efectos secundarios como ardor, queratitis o hipertensión ocular esteroideal.

El uso simultáneo de antiinflamatorios no esteroideos o de prednisona es discrecional. El uso de corticoes-

teroides perioculares se reserva para casos de severidad excepcional, con mala respuesta al tratamiento tópico, definido por el oftalmólogo.

El uso de inmunosupresores o agentes biológicos para tratar el episodio de uveítis no está indicado, entre otras razones porque su inicio de efecto coincide con los plazos que tarda la uveítis en remitir espontáneamente.

No existe un criterio de derivación particular del reumatólogo al oftalmólogo, pues la uveítis anterior aguda es tan sintomática que genera consulta espontánea con oftalmólogo. Sí es importante destacar que la precocidad en instaurar el tratamiento permite romper las sinequias iridocristalíneas antes que se transformen en adherencias fibróticas permanentes, por lo cual la recomendación al paciente es que ante casos de ojo rojo doloroso consulte a su oftalmólogo dentro de las 48 horas de iniciado el cuadro, cual es la duración máxima del pródromo antes de la aparición de células en el humor acuoso visibles al microscopio oftalmológico ⁽⁷⁾.

Dentro del pequeño número de casos cuya actividad inflamatoria ocular persiste más allá de tres meses, dos tercios habrán tenido un debut agudo, que habrá buscado ya atención oftalmológica. El tercio restante requerirá derivación por sospecha de uveítis persistente o crónica. Los síntomas de un ojo rojo profundo serán dolor, fotofobia y visión borrosa. Los signos serán enrojecimiento variable, a veces con patrón periquerático, y agudeza visual escasamente disminuida en casos de uveítis anteriores y en mayor cuantía cuando se agrega vitreítis (componente intermedio). La presencia de discoria debe ser considerada un signo de alta sospecha de uveítis pasada o en evolución.

El pequeño grupo de uveítis “no aguda” tiene mayor riesgo de complicaciones oculares. En ellos se aplican las normas generales para el manejo de las uveítis, vigentes desde el año 2000. Esto significa la introducción de agentes ahorradores de corticoides si la dosis de prednisona diaria necesaria supera los 10 mg a contar del tercer mes, o si las condiciones oculares exigen una reducción mayor de corticoide tópico debido a hipertensión ocular o catarata. La falta de respuesta de una uveítis con componente intermedio, o más raramente posterior, también será indicación de introducir un agente ahorrador de corticoide.

La decisión de entregar recetas de corticoide tópico sin fecha a pacientes con historia de uveítis agudas a repetición es materia de discusión en grupos de exper-

tos. La misma Academia Americana de Reumatología se abre a esta posibilidad en casos seleccionados, adjunto a la recomendación de buscar atención oftalmológica en breve plazo. Es recomendable dejar una receta provisoria a pacientes con historia de uveítis anterior recurrente que provengan de áreas rurales o con difícil acceso a oftalmólogo en los primeros pocos días de evolución.

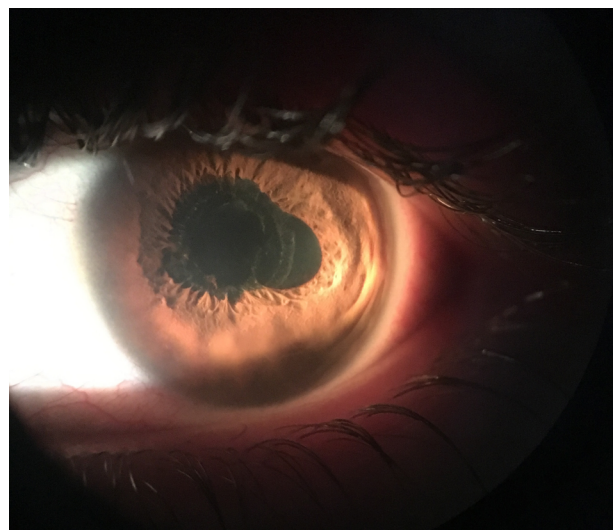


Figura. Uveítis anterior aguda en mujer de 28 años, HLA-B27 positiva y espondiloartritis subclínica. La imagen tomada a través del microscopio oftalmológico con lámpara de hendidura muestra la rotura parcial de las sinequias iridocristalíneas, con franca liberación de aquellas ubicadas en el sector entre las horas 2 y 5 si fueran las manecillas de un reloj.

Educación del paciente con espondiloartropatía que no ha tenido uveítis

La mayoría de los enfermos con espondiloartropatías no hará nunca una uveítis. Sin embargo, los pacientes que no hayan tenido nunca un episodio deben ser considerados población en riesgo a toda edad.

El paciente debe estar informado de la existencia de este cuadro llamado uveítis (o sus sinónimos iritis o iridociclitis) y conocer los síntomas que lo alerten de estar en dicha situación. Ante un cuadro de inicio brusco de ojo rojo sin secreción, con dolor y fotofobia, debe suponer un episodio de uveítis anterior aguda y buscar atención oftalmológica en plazo no mayor a 48 horas, o que al menos le sea dilatada la pupila en este plazo para evitar la formación de sinequias.

Prevención de las recidivas:

Existe poca evidencia en la literatura para respaldar el beneficio de terapia sistémica en la prevención de recurrencias de la uveítis anterior aguda en espondiloartropatías. La impresión clínica más cercana en nuestra práctica ha sido que pequeñas dosis persistentes de metotrexato logran reducir el número y severidad de los episodios en pacientes con historia reciente de recidivas frecuentes o de crisis severas. Hay sólo un débil estudio realizado en nueve sujetos con historia de uveítis a repetición (tres o más episodios en el año previo) o con el antecedente de haber tenido una crisis reciente, en los tres meses previos al estudio ⁽⁸⁾. En este grupo el número de reactivaciones se redujo de 3,4 a 0,89 episodios anuales. Aparte del escaso número de pacientes observado y la ausencia de un grupo control, el mal criterio de inclusión que representa tener una única recurrencia en los tres meses previos, nos obliga a pensar que no hay elementos que garanticen que este subgrupo fuera a continuar con episodios reiterados, si no hubiera habido medicación mediante, sobreestimando la magnitud del beneficio. A pesar de todo, sirve como justificación para la indicación de la terapia y la propuesta en esta guía de iniciar metotrexato en pacientes que sufran tres crisis de uveítis anterior aguda en el plazo de 12 meses.

Sin ser de mucha mayor calidad, otro estudio del mismo autor en base a diez pacientes con historia de uveítis anteriores a repetición logró disminuir las crisis de 3,4 a 0,9 por año al utilizar sulfasalazina como tratamiento preventivo ⁽⁹⁾.

Pese a la escasa evidencia en apoyo de metotrexato y sulfasalazina en la profilaxis de la uveítis, la necesidad de tratar el cuadro reumatológico de base puede llevar a la elección de uno de ellos, y así potencialmente beneficiar la salud ocular de nuestros pacientes a la vez que controlar la sintomatología articular. Se encarece a reumatólogos y oftalmólogos investigar en grupos con uveítis a repetición la eficacia de estas medidas, sugiriendo la sulfasalazina en sujetos con potencial de embarazo, y metotrexato en quienes no.

Los pacientes que se encuentren en tratamiento biológico con agentes anti-TNF verán reducida de manera importante la frecuencia y severidad de sus episodios de uveítis. En este sentido, todos los agentes biológicos implican una gran reducción del riesgo de presentar ataques de uveítis salvo el etanercept, cuyo

beneficio es pequeño y que incluso, de manera paradójica, puede gatillar la aparición de uveítis por primera vez en pacientes hasta entonces libres de esta manifestación de la enfermedad. La frecuencia de aparición de uveítis por primera vez en los 12 meses posteriores al inicio de un anti-TNF es el doble para etanercept comparado con adalimumab, diferencia estadísticamente significativa ⁽¹⁰⁾. En términos generales, pacientes que han tenido episodios de uveítis antes del inicio de biológicos como el adalimumab se mantienen libres de ataques en alrededor del 90% de los estudios durante todo el seguimiento ⁽¹¹⁾.

Derivación del oftalmólogo al reumatólogo

La derivación al reumatólogo por parte del oftalmólogo debe ser orientada al diagnóstico precoz de comorbilidad, como puede ser una espondiloartritis o alguna de las demás asociaciones HLA-B27, o con la finalidad de reducir el número de recidivas o la necesidad de corticoides locales o sistémicos para controlar un cuadro que evolucione a la cronicidad.

La cátedra habitual del Curso de Formación y Perfeccionamiento de Oftalmólogos sugiere estudiar a todo paciente con uveítis intermedia, posterior y panuveítis. Se recomienda asimismo estudiar las uveítis anteriores a repetición (a contar del segundo episodio) y los episodios únicos que se prolonguen por tres meses o más o sean granulomatosos. El oftalmólogo, en general, podrá solicitar exámenes iniciales o dejar el estudio en manos del reumatólogo.

Se recomienda al oftalmólogo derivar a todo paciente con uveítis anterior y antecedentes familiares de positividad HLA-B27 o quienes a la anamnesis refieran historia sugerente de dolor lumbar inflamatorio.

El oftalmólogo debiera derivar a los pacientes con uveítis anterior aguda a repetición y a aquéllos que, teniendo su primer episodio de uveítis anterior aguda, respondan afirmativamente a las preguntas asociadas a la presencia de espondiloartropatía; en palabras de James Rosenbaum: ¿ha tenido lumbalgia durante un período largo de tiempo?, ¿lo despierta a veces en la noche esta lumbalgia? y ¿mejora su lumbalgia con el ejercicio o con antiinflamatorios no esteroideos? ⁽¹²⁾.

Derivación del reumatólogo al oftalmólogo

No se recomienda una evaluación basal obligatoria

por oftalmología en el paciente asintomático por ser una estrategia de escaso valor en relación de costo/beneficio. La recomendación de la Academia Americana de Oftalmología de controles preventivos es de cada tres años a contar de la edad de 40, lo que puede aplicarse a nuestra población de pacientes con espondiloartropatías.

Sí se recomienda derivar todo paciente con sospecha de ojo seco, por ser patología más prevalente en este grupo de pacientes.

La derivación del paciente sospechoso de estar cursando una uveítis debe ser inmediata, a ser ejecutada antes de 48 horas según la intensidad del cuadro.

Financiamiento: no hubo

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villarroel F, Guerrero F, Velásquez V, Barahona S. Prevalencia de la Uveítis en el Servicio de Oftalmología Hospital del Salvador. *Arch Chil Oftalmol* 1992; 49(1):86-8.
2. Vidal R, Villarroel F, Varela H, Mejías B, Velásquez V, Andrightti F. Distribución de morbilidad en el Departamento de Uveítis. Servicio de Oftalmología del Hospital del Salvador, 1987-1991. *Arch Chil Oftalmol* 1992; 49 (2):45-51.
3. Liberman P, Gauro F, Berger O, Urzua C. Causes of Uveitis in a Tertiary Center in Chile: A Cross-sectional Retrospective Review. *Ocul Immunol Inflamm* 2014 Dec 1:1-7 (Epub ahead of print).
4. Tay-Kearney ML, Schwam B, Lowder C, Dunn J, Meisler D, Vitale S, Jabs DA. Clinical features and associated systemic diseases of HLA-B27 uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1996 Jan; 121(1):47-56.
5. THE STANDARDIZATION OF UVEITIS NOMENCLATURE (SUN) WORKING GROUP. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:509-16.
6. 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.
7. Rosenbaum JT. Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol* 2015; 34:999-1002.
8. Muñoz-Fernández S, García-Aparicio AM, Hidalgo MV, Platero M, Schlincker A, Bascones ML, Pombo M, Morente P, Sanpedro J, Martín-Mola E. Methotrexate: an option for preventing the recurrence of acute anterior uveitis. *Eye (Lond)* 2009; 23(5):1130-3.
9. Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melón J, Schlincker A, Bonilla G, Ruiz-Sancho D, Fonseca A, Gijón-Baños J, Martín-Mola E. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol* 2003; 30(6):1277-9.
10. Wendling D, Joshi A, Reilly P, Jalundhwala YJ, Mittal M, Bao Y. Comparing the risk of developing uveitis in patients initiating anti-tumor necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis: an analysis of a large US claims database. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(12):2515-21.
11. Fabiani C, Vitale A, Lopalco G, Iannone F, Frediani B, Cantarini L. Different roles of TNF inhibitors in acute anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis: state of the art. *Clin Rheumatol* 2016; 35(11):2631-8.
12. Rosenbaum JT. Evolving "Diagnostic" Criteria for Axial Spondyloarthritis in the Context of Anterior Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2016; 24(4):445-9.