

Optimizando el Manejo de la Uveítis con Agentes Biológicos en Chile del 2020

ENZO CASTIGLIONE A.⁽¹⁾, BEATRIZ URRUTIA R.⁽²⁾

¹⁾ Médico Oftalmólogo, Depto. de Oftalmología, Unidad de Uveítis, Hospital Clínico Universidad de Chile

²⁾ Médico Reumatólogo, Depto. de Medicina, Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universidad de Chile

Palabras clave:

uveítis,
biológicos,
terapia

RESUMEN

Los agentes biológicos han irrumpido como una alternativa eficaz en el tratamiento de las uveítis no-infecciosas, especialmente en cuadros refractarios a inmunosupresores convencionales, con buena tolerancia y rápido efecto. Hay patologías como la enfermedad de Behçet en que incluso pueden estar indicados como tratamiento de primera línea. Este artículo ayudará a reconocer las patologías específicas donde presentan mayor eficacia, entrega herramientas para escoger el agente más adecuado para cada paciente y sugiere estrategias para evitar la pérdida de control de la enfermedad en el largo plazo.

Optimizing uveitis management with biological agents in Chile in 2020

Clue words:

uveitis,
biological,
therapy

SUMMARY

Biological therapies have emerged as an effective option for the treatment of non-infectious uveitis, especially in refractive cases to conventional immunosuppressive drugs. They are fast-acting, well tolerated, and can be considered as first-line agents for the treatment of certain uveitis like in Behçet's disease. This article will aid in identifying the uveitis syndromes where biological therapy is more effective, help choosing the most appropriate agent for a particular case and offer suggestions on how to keep long-term disease control.

Sin financiamiento externo.

Autor correspondiente: Dr. Enzo Castiglione A.

Profesor Asistente de Oftalmología. Hospital Clínico Universidad de Chile.

Santos Dumont 999, Independencia. Santiago.

Fono 22978866

Email: ecastigl@uc.cl

Introducción

La inflamación de los contenidos intraoculares, denominada en forma amplia como uveítis, puede complicar un cuadro reumatólgico o, más frecuentemente, surgir como una enfermedad ocular aislada, afectando la visión y causando complicaciones que pueden llevar incluso a la ceguera monocular o bilateral.

La baja prevalencia relativa de las uveítis dificulta al reumatólogo crear experiencia en su manejo. No tenemos estudios acerca de su repercusión a nivel nacional, pero su prevalencia en otros países está reportada entre 28 y 714 casos/100.000⁽¹⁾.

La clasificación anatómica de las uveítis puede orientar al reumatólogo hacia la elección de una terapia adecuada. Según la ubicación preferente de la inflamación, se las clasificará como anteriores (iris, cuerpo ciliar), intermedias (humor vítreo), posteriores (retina, coroides) o panuveítis⁽²⁾. La mayoría de los estudios de terapia contemporáneos las reagrupa con fines prácticos en anteriores y no-anteriores. Las uveítis intermedias, posteriores y panuveítis de etiología no-infecciosa serán crónicas casi sin excepción. Las uveítis anteriores serán con mayor frecuencia agudas y autolimitadas a tres meses de duración, pero esta revisión se enfocará preferentemente en series con alta frecuencia de recurrencias y, en menor proporción, uveítis anteriores crónicas.

El tratamiento de las uveítis en general tiene un doble objetivo: suprimir la inflamación ocular y ahorrar efectos adversos de los corticosteroides. Toda vez que los requerimientos crónicos superen los 7,5 mg diarios de prednisona se debe considerar el uso de un inmunosupresor, ya sea un agente modificador de enfermedad (DMARD por su sigla en inglés para disease modifying anti-rheumatic drug) sintético o biológico. Aún hoy y pese a ser usados fuera de rótulo, los DMARDs sintéticos siguen siendo los agentes ahorreadores de corticoides más usados, especialmente metotrexato, micofenolato, azatioprina y ciclosporina^(3,4). Su uso en oftalmología tiene la facultad de inducir remisión prolongada libre de fármacos en alrededor de un tercio de los casos a siete años de seguimiento⁽⁵⁾, lo que es infrecuente de conseguir con agentes biológicos en monoterapia.

Indicaciones de terapia biológica en uveítis

Los agentes biológicos en general han sido testeados

y aprobados para su uso en reumatología y secundariamente extendido su uso hacia enfermedad inflamatoria ocular. Son el grupo terapéutico cuyo uso más ha crecido durante la última década.

Los agentes biológicos más usados en uveítis son aquéllos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (TNF). Este grupo incorpora actualmente a cinco moléculas, de las cuales cuatro han mostrado eficacia en el manejo de la uveítis: infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab.

Hubo acumulación de evidencia de la utilidad de distintos agentes biológicos anti-TNF en uveítis durante más de una década antes que ocurriera la primera aprobación por la FDA para uso en uveítis de adalimumab en el 2016.

El uso de agentes biológicos se ha mostrado especialmente útil para casos de enfermedad de Behcet con compromiso de polo posterior, uveítis anterior crónica de inicio en edad pediátrica y, como indicación fuera de rótulo, en uveítis anterior crónica o recurrente asociada a espondiloartritis y/o presencia de HLA-B27. Se agrega a partir de paneles de expertos la sugerencia de considerar a la terapia biológica como de segunda línea en diversas uveítis severas con fracaso de inmunosupresores convencionales o imposibilidad de su uso⁽⁶⁾, y en la mayoría de patologías consideradas específicamente como corti-corresistentes.

Los agentes biológicos anti-TNF son bien tolerados. Un estudio de tiempos de retención de terapia hecho en 108 pacientes con uveítis intermedia, posterior y panuveítis mostró en términos generales que dos de cada tres usuarios son capaces de mantener su tratamiento en el largo plazo, sin diferencias significativas entre infliximab y adalimumab y sin importar si estaba o no asociado algún DMARD convencional. El seguimiento promedio fue de dos años para adalimumab y de cinco años para infliximab⁽⁷⁾.

Los DMARDs biológicos tienen eficacia en una variedad de situaciones graves donde la terapia convencional no logra controlar la enfermedad. Sus resultados son comparativamente rápidos. La más antigua de estas cuatro moléculas, el infliximab, mostró en pequeñas series de pacientes que 5mg/kg endovenoso podía ser más rápido y eficaz que la metilprednisolona frente a un ataque de uveítis posterior en enfermedad de Behcet, incluso como dosis única agregada a tratamiento inmunosupresor crónico monoterapia o biasociado⁽⁸⁾. Algunos de es-

tos casos, junto con mantener la terapia con DMARDs sintéticos, debieron restringir el período máximo de reinfusiones a cada seis semanas para evitar las recaídas ⁽⁹⁾.

A pesar de su buena tolerancia y eficacia, en opinión de James Rosenbaum, no deben ser utilizados de rutina como medicamentos de primera línea debido a su alto costo y la limitada información de seguridad a largo plazo ⁽¹⁰⁾.

Las uveítis crónicas afectan con mayor frecuencia a adultos jóvenes y al sexo femenino, lo que implica una gran proporción de mujeres en edad fértil. El uso de biológicos anti-TNF no está suficientemente avalado durante el embarazo. La sospecha de teratogenicidad es muy baja o inexistente, pero suponen un riesgo de inmunosupresión neonatal. La placenta posee un transportador de inmunoglobulinas que capta su fragmento cristalizable (Fc) y luego las traspasa hacia el feto contra gradiente. Esta razón explica que haya niveles sanguíneos más

altos en el recién nacido que los títulos más altos que haya logrado la madre previamente. El certolizumab ha resuelto este problema al reemplazar el fragmento Fc de inmunoglobulina por polietilenglicol. Esta modificación le impide ser transportado a través de la placenta y lo hace el biológico de elección en mujeres de edad fértil que busquen embarazarse.

El bloqueo del TNF se ha visto asociado a mayor riesgo de infecciones. Hay mayor morbilidad y complicaciones en casos de tuberculosis, y se ha observado su reactivación en cuadros latentes. Esto merece especial cuidado en casos de uveítis posteriores, pues existen formas asociadas a tuberculosis latente que simulan cuadros no infecciosos (figura 1). Este es el caso de la coroiditis serpiginosa multifocal tuberculosa ⁽¹¹⁾ y la vasculitis retinal oclusiva primaria, conocida también como enfermedad de Eales ⁽¹²⁾.

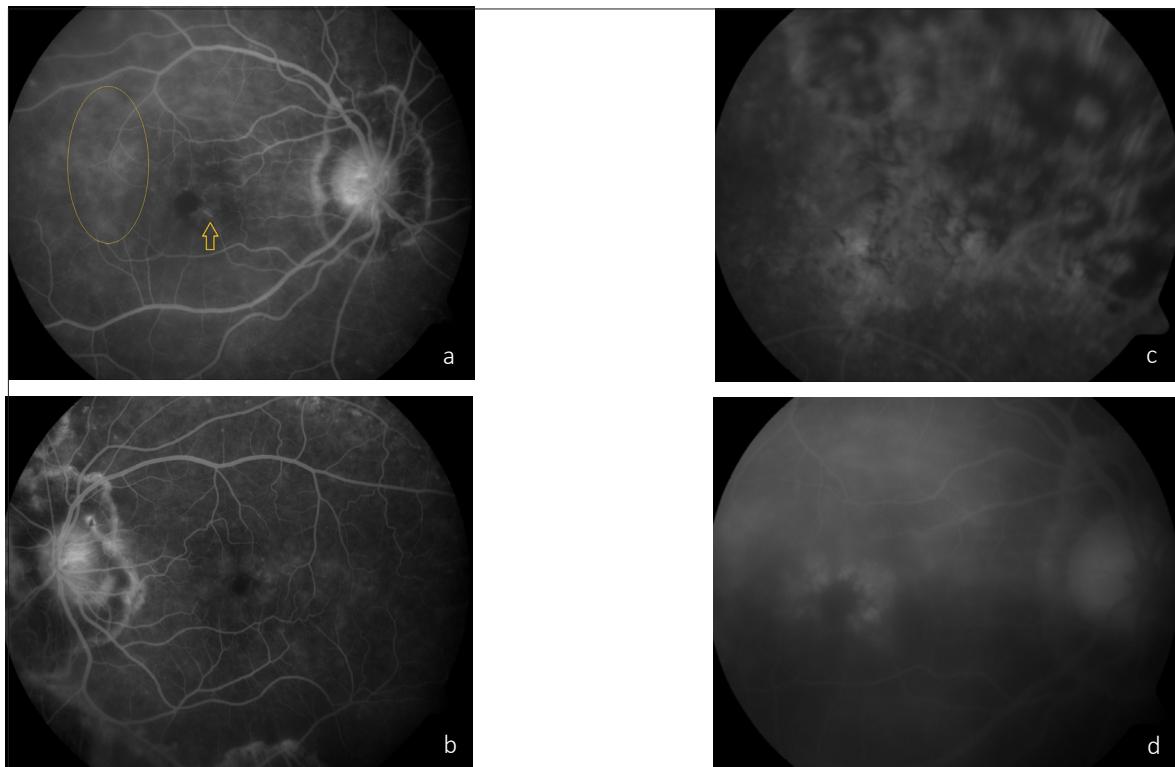


Figura 1. Angiofluoresceinografía retinal de una mujer de 62 años con panuveítis bilateral asociada a tuberculosis latente. (a) Ojo derecho en tiempos tempranos; nótese el halo de atrofia peripapilar y el escape inicial de fluoresceína perifoveal (flecha) y en parénquima a temporal de la fóvea (elipse). (b) Ojo izquierdo en tiempos tempranos; se esboza un edema macular cistoide. Obsérvese la atrofia coriorretinal peripapilar que se extiende por fuera y en paralelo a la arcada temporal inferior.

(c) Ojo izquierdo en tiempos angiográficos medios. Hacia superotemporal se observan zonas oscuras de bloqueo de fluorescencia por cicatrices pigmentadas redondeadas y coalescentes que coexisten con áreas activas de tenue filtración en proximidad a la arcada vascular visible abajo y a la izquierda. (d) Ojo derecho en tiempos tardíos. Se hace evidente el edema macular cistoide por el patrón de filtración petaloídeo. El vítreo, comprometido, resta nitidez a la imagen.

Además de mayores riesgos de tipo infeccioso, se puede observar la aparición de eventos inmunológicos aparentemente paradojales. En el tratamiento de las uveítis con agentes biológicos anti-TNF también se ha visto la aparición de eventos desmielinizantes y el empeoramiento en quienes estas patologías eran preexistentes. En forma muy excepcional puede ocurrir una neuropatía óptica bilateral de tipo tóxico, súbita, secuelante y sin tratamiento conocido. Su fisiopatología es desconocida, y debe distinguirse de la más frecuente neuritis óptica, menos severa y generalmente unilateral.

Se ha reportado una mayor incidencia de esclerosis múltiple en varones con artritis y pacientes con espondilitis anquilosante tratados con agentes biológicos anti-TNF⁽¹³⁾. Esto ha generado cuestionamientos acerca de la posibilidad de aumentar el riesgo de esclerosis múltiple en casos de uveítis intermedia. Debido a la baja asociación entre uveítis intermedia y esclerosis múltiple, en general por debajo del 3%, un esperable aumento del riesgo relativo del 50% requeriría estudiar a un número tan grande de pacientes para lograr la necesaria potencia estadística que su realización se hace inviable. Por tanto, su indicación en uveítis intermedia debe ser con la mayor cautela. Algunos recomiendan hacer de rutina una resonancia nuclear magnética para descartar casos asintomáticos de esclerosis múltiple, pero es una indicación con muy bajo rendimiento considerando que la edad de inicio de la uveítis intermedia puede anteceder fácilmente a la esclerosis múltiple por una década.

En general los medicamentos biológicos, al inhibir mediadores de la respuesta inmune pero no su origen, tienen una limitada capacidad de inducir la remisión libre de fármacos. Tienen altas tasas de control precoz de la enfermedad pero puede seguir una lenta pérdida de control en algunos casos. Un reciente estudio retrospectivo describe la evolución en 82 sujetos, adultos y niños, a quienes se inició infliximab o adalimumab por uveítis no-anteriores activas, seguidos por $4,7 \pm 0,4$ años en promedio. En 34 de ellos hubo una condición sistémica activa asociada a la uveítis. Al inicio, 56 sujetos usaban más de 7,5 mg diarios de prednisona. Lograron eliminarla por completo 21 de ellos al sexto mes, y otros 25 reducirla a 7,5 mg o menos. Esta capacidad ahoradora de corticoides mejoró algo más luego del sexto mes y se extendió de manera estable en los casos con 5 o más años de seguimiento⁽¹⁴⁾.

Estos buenos resultados, sin embargo, no deben ser atribuidos a monoterapia con agentes biológicos. En este

mismo estudio, 29 de los 50 sujetos que utilizaban un DMARD sintético lo mantenían en dosis terapéutica a los 12 meses de seguimiento. A 24 meses, este número se redujo a 18 individuos. De los 156 ojos incluidos en el estudio, 23 cayeron en ineficacia y 10 ojos (5 sujetos) salieron de terapia por efectos adversos. Para ojos cuyo motivo de falla fue ineficacia, la tasa de sobrevida del anti-TNF a 5 años fue de 77,8%. El cambio de biológico en caso de fracaso tuvo mejores resultados al pasar a rituximab o adalimumab, pero con números muy pequeños para arrojar conclusiones válidas.

La pérdida multifactorial de control de la enfermedad en el largo plazo es una de las razones para favorecer la asociación con inmunosupresores convencionales. La asociación más frecuente es con metotrexato, popularizado a contar de los estudios prospectivos controlados que agregaron el biológico o placebo a sujetos que mantenían la terapia con metotrexato por su artritis.

La adición de metotrexato ha mostrado reducir la presencia de anticuerpos neutralizantes contra el agente biológico. Este fenómeno justifica parte de la pérdida de eficacia en químicos más que en humanizados, pero ocurre en ambos tipos. El efecto de agregar metotrexato a un régimen de adalimumab fue una reducción del aclaramiento de la droga de 29% para dosis única y 44% para dosis múltiples, según aparece en el folleto del fabricante. Otro mecanismo propuesto es la inducción por parte del metotrexato de una mayor expresión del receptor neonatal de Fc de inmunoglobulina, presente en múltiples tejidos humanos adultos, como en la barrera hematoencefálica, glomérulos y epitelio intestinal. Este receptor neonatal fijaría el agente biológico en forma reversible, actuando como un reservorio del medicamento y reduciendo así su aclaramiento de la sangre⁽¹⁵⁾. Este efecto explicaría la mayor vida media aparente del adalimumab a la vez de justificar por qué el metotrexato no alarga la vida media del etanercept. De corroborarse éste como el efecto principal, cabría esperar que la vida media del certolizumab se mantuviera inalterada por la adición de metotrexato.

El concepto de dosis de carga es válido para los agentes biológicos anti-TNF en el tratamiento de las uveítis no infecciosas. En aquéllos de uso endovenoso, la frecuencia de administración inicial es más corta que en fase de mantención. Para aquéllos de uso subcutáneo, el fabricante sugiere una doble dosis al inicio tanto para adalimumab como para certolizumab.

En adelante, este artículo ahondará en particularidades de los agentes biológicos más estudiados en el manejo de las uveítis.

Particularidades de los agentes biológicos eficaces para el tratamiento de las uveítis

Infliximab: Este biológico anti-TNF químérico se usa por vía endovenosa en una dosis habitual de 5 mg/kg. Como la indicación de uveítis está fuera de rótulo, no hay una recomendación formal de uso por parte del fabricante. En caso de ineficacia está reportado el ascenso hasta 10 mg/kg dosis así como la mantención de un DMARD sintético.

Lo habitual es una infusión cada 8 semanas en fase de mantención, luego de una inducción más frecuente en semanas dos y seis luego de la primera dosis. Sin embargo, no es menor la proporción de sujetos que a contar de la semana 6 ya comienzan a recaer de sus síntomas y/o aparecen células inflamatorias observables al examen oftalmológico. Si consideramos que la vida media del infliximab son 9,5 días parece razonable establecer una frecuencia de infusions cada 6 semanas para tratamiento crónico. Recomendamos que el esquema de mantención sea consensuado entre reumatólogo y oftalmólogo en forma personalizada para cada paciente.

Un ajuste en la frecuencia debe ser ponderado junto a un cambio en la dosis por kilo de peso. Como la presentación es en ampollas de 100 mg, conviene utilizar íntegramente cada una debido a su alto costo. Si se decide aproximar la dosis hacia abajo se hará recomendable acortar la distancia temporal entre infusions. La mínima distancia temporal entre infusions en fase de mantención descrita es cada 4 semanas. La máxima dosis reportada para uso en niños es de 20 mg/kg.

Adalimumab: Este biológico totalmente humanizado se usa por vía subcutánea cada 14 días. El gran mérito de adalimumab sobre los demás anti-TNF es que el producto original de marca Humira hizo los estudios para lograr la aprobación de su uso en uveítis ante la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos. Las indicaciones aprobadas en adultos son las uveítis intermedias, posteriores y panuveítis no infecciosas. En niños se aprobó su uso para uveítis no infecciosa a contar de la edad de 2 años, sin restricciones según clasificación anatómica. El biosimilar Amjevita sólo ha sido

aprobado a contar de la edad de 4 años.

La indicación de uveítis anterior en adultos no fue incluida dentro de la aprobación FDA porque los estudios prospectivos randomizados no incluyeron a estos pacientes, pese a que adalimumab es muy útil en el manejo de casos crónicos y en los asociados a espondiloartropatías.

La dosis aprobada en adultos según la última revisión en septiembre de 2018 es de 80 mg inicialmente y luego 40 mg cada 14 días a contar del 7º día. En niños de 15 a 30 kilos, la dosis a administrar será de 20 mg y sólo de 10 mg para niños de 10 a 15 kilos.

Está reportado el éxito en casos refractarios a adalimumab duplicando la dosis. En 25 casos activos bajo adalimumab en dosis estándar, incluyendo adultos y niños, se describió un mejor control al administrar 40 mg semanalmente en mayores de 30 kilos de peso y aumentando la dosis quincenal a 40 mg o la frecuencia de la inyección de 20 mg a una semanal en menores de 30 kilos. Se logró el control de la inflamación en 14 sujetos a los 12 meses de seguimiento, siete de ellos asociado a la mantención de un antimetabolito. No hubo efectos adversos y ningún sujeto descontinuó adalimumab por intolerancia. Este buen perfil de seguridad es explicable en parte por la juventud de los casos tratados; su mediana de edad fue 12,5 años con un rango de 3 a 68. Lamentablemente no se reportó medición de niveles de adalimumab en estos sujetos ⁽¹⁶⁾.

Golimumab: De aparición posterior en el mercado que los dos anteriores, destaca por ser humanizado. Su comodidad de uso con inyección subcutánea mensual compensa parcialmente la menor experiencia en casos publicados. Sus indicaciones aprobadas por la FDA en adultos son artritis reumatoide y artritis psoriática, ambas en asociación con metotrexato y como monoterapia en espondilitis anquilosante, usando una inyección subcutánea de 50 mg cada 4 semanas. También está autorizado para el tratamiento de la colitis ulcerosa, en dosis mayores; en este caso se recomienda iniciar con 200 mg, para luego seguir con dosis de 100 mg por vez, la primera a las dos semanas y cada cuatro semanas de la tercera administración en adelante. Con frecuencia, la uveítis refractaria a terapia convencional requiere usar dosis que se acercan más a las de colitis ulcerosa que a las de artritis reumatoide. Golimumab no tiene a la fecha usos aprobados en niños.

En uveítis se lo ha venido utilizando como alternativa

luego del fracaso de alguno de los otros anti-TNF usados con mayor frecuencia. Un estudio abierto administró golimumab 50 mg mensualmente en 15 adultos con espondiloartritis y uveítis refractaria a otros DMARDs biológicos o sintéticos. En 9 de los 15 sujetos fue infliximab y/o adalimumab el DMARD que no logró inactivar la uveítis. El total de sujetos enrolados, 8 recurrentes y 7 crónicos, llegó con tyndall negativo en cámara anterior al final de seguimiento de 24 meses, aunque uno de ellos debió pasar a adalimumab por ineficacia. El grupo logró una reducción significativa de los requerimientos de prednisona, ya sea por su patología ocular o reumatólogica, desde 34.4 ± 19.4 mg al inicio hasta 9.2 ± 7.3 mg a los 2 años⁽¹⁷⁾. Cabe destacar que en 8 sujetos se asoció un DMARD sintético al golimumab y en otro sujeto se debió doblar la dosis a 100 mg mensuales.

Otra serie de uveítis refractarias a adalimumab y/o infliximab, esta vez con o sin patología reumatólogica asociada, describió la evolución en 10 sujetos tratados con 50 mg mensuales de golimumab. Nuevamente, en la mitad de los casos se asoció un DMARD sintético. Las reactivaciones de la uveítis se redujeron a la tercera parte al comparar los primeros 12 meses de tratamiento con los 12 meses precedentes. Pese a la buena eficacia descrita, la retención en tratamiento a 36 meses apenas superó el 50%⁽¹⁸⁾.

Certolizumab: Cuenta con aprobación por la FDA para su uso en enfermedad de Crohn y artritis reumatoide; esta última indicación también está aprobada por la agencia europea de medicamentos. Aunque son escasos los reportes de su uso en uveítis, su utilidad más destacada entre los anti-TNF deriva del reemplazo del fragmento cristalizable de la inmunoglobulina (Fc) que impide su transferencia activa transplacentaria como ocurre con los otros tres exponentes de este grupo. En 14 partos estudiados farmacocinéticamente, solo un recién nacido tuvo niveles ínfimos del medicamento, siendo indetectable en los otros 13, usando un ensayo ultrasensible cuyo límite inferior de detección es 0,032 µg/ml. Todas las madres tuvieron niveles detectables dentro o muy cerca de valores terapéuticos en la muestra obtenida en forma simultánea. Ninguno de los recién nacidos tuvo niveles detectables a las 4 y 8 semanas⁽¹⁹⁾.

Un estudio placebo controlado de certolizumab pegol para el tratamiento de espondiloartritis axial activa realizado en 218 sujetos observó la ocurrencia de episodios de uveítis en sólo 3 por 100 paciente/año en brazo activo (intervalo de confianza de 95% 0.6 – 8.8) versus 10.3 en el grupo placebo (2.8 - 26.3) para el seguimiento a 24 semanas. Sólo sujetos con historia de uveítis experimentaron episodios de inflamación ocular durante el tratamiento con certolizumab⁽²⁰⁾.

Once casos tratados con certolizumab pegol 400 mg de inducción y 200 mg quincenales de mantención fueron incluidos en la misma publicación que los diez casos con golimumab anteriormente descritos. No hubo diferencias significativas entre ambos biológicos anti-TNF, con similar buena eficacia en casos refractarios a otras terapias⁽¹⁸⁾.

Rituximab: Es un anticuerpo monoclonal citolítico, quimérico humano-ratón, contra el receptor de superficie CD20 presente en el linfocito B maduro y pre-B. Su uso es endovenoso y su efecto es la depleción de las formas circulantes maduras, respetando los precursores en médula ósea y los linfocitos B de memoria. Usado originalmente contra neoplasias linfáticas, ha demostrado utilidad en artritis reumatoide y vasculitis ANCA positivas. En artritis reumatoide la FDA ha autorizado su uso asociado a metotrexato en casos sin respuesta favorable a los anti-TNF. Debe ser infundido luego de corticoesteroides para evitar reacciones anafilácticas, siendo recomendado pasar 100 mg de metilprednisolona o equivalente con 30 minutos de anticipación.

Considerando que el linfocito T es la célula identificada como protagonista en el desarrollo de la uveítis crónica por mecanismo inmune, no cabría esperar mayor beneficio del tratamiento con rituximab, pero pequeñas series de pacientes en uveítis posterior del adulto y en artritis idiopática infantojuvenil (AIJ) sugieren su eficacia en casos refractarios seleccionados. Estos estudios utilizan dosis elevadas en sujetos que persistían activos luego de fracasar con otras terapias convencionales más al menos un anti-TNF correctamente indicado.

Ocho sujetos con uveítis en AIJ, de edades entre 16 y 34 años, recibieron dosis de un gramo en día uno y quince, y reinfusiones semestrales en forma indefinida. Seguidos por un rango de 26 a 62 meses, la reducción de dos niveles de inflamación ocular se observó desde el mes cuatro. Todos acabaron logrando inactividad completa. La mayoría eliminó los corticoides tópicos y sistémicos, cuya dosis promedio de 17 mg diarios al inicio acabó en un rango de 2,5 a 7,5 mg en los únicos tres

sujetos que no la lograron suspender del todo⁽²¹⁾.

Una serie de once sujetos con uveítis posterior utilizó un régimen más agresivo incluso que el protocolo oncológico, argumentando que la enfermedad inflamatoria ocular recalcitrante tiene elevados requerimientos de rituximab. Este esquema propuesto por Foster es de 375 mg/m² por dosis, la que administró semanalmente por ocho veces, para luego extender a una por mes por otros cuatro meses. A partir del sexto mes las reinfusiones se extiendieron en forma individualizada, para llegar a un promedio de 14 dosis en los primeros 24 meses. Esto implica en la práctica una fuerte dosis de ataque y un total de alrededor de un 50% más de medicamento acumulado en dos años, comparado con el uso habitual en reumatología. No describe efectos adversos significativos salvo molestias asociadas a algunas de las infusiones en un sujeto e infecciones urinarias no severas en otro sujeto. El beneficio fue el control angiográfico en el 80% de los casos y una mejora de agudeza visual clínicamente significativa en 8 de 21 ojos a 24 meses, promediando 3 líneas más de agudeza visual con valor $p<0,05$ ⁽²²⁾.

A parte de las posibles reacciones alérgicas graves, la predisposición a infecciones y el riesgo de citopenias inherente a la mayoría de los DMARDs biológicos, una complicación específica del rituximab y que constituye una razón para desaconsejar su uso como terapia inicial es el riesgo (muy infrecuente) de leucoencefalopatía multifocal progresiva, cuadro potencialmente fatal asociado a virus JC. Asimismo la reactivación de una hepatitis B inadvertida puede ser igualmente fatal. El mismo fabricante desaconseja su uso en artritis reumatoide sin antes haber fracasado con terapia anti-TNF argumentando que no se ha establecido aún una relación costo-beneficio favorable para su uso de primera línea.

Por el contrario, si fuese forzoso utilizar un agente biológico en uveítis intermedia, y más aún en un caso de uveítis asociada a esclerosis múltiple, el rituximab debe ser considerado precozmente como una opción terapéutica útil para tratar ambas patologías en simulatáneo.

Tocilizumab: Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de IL-6. Su uso inicial fue el tratamiento de la artritis reumatoide e idiopática juvenil (AIJ) por vía endovenosa en dosis de 8 mg/kg de peso. Antagonizar el efecto de la interleukina 6 (IL-6) en el manejo de la uveítis no-infecciosa tiene abundante fundamento fisiopatológico, lo que ha impulsado estudios iniciales

en casos refractarios. En forma preliminar, el nicho más prometedor se encontraría en la reducción del edema macular.

Un estudio randomizado en adultos comparó dos dosis de tocilizumab en el manejo de uveítis no-infecciosa intermedia, posterior o panuveítis activa. Si bien el objetivo principal fue descartar efectos adversos oculares y sistémicos, reportó resultados favorables a seis meses de seguimiento. A pesar de lo heterogéneo del grupo de 37 sujetos estudiados, la agudeza visual mejoró en forma significativa un promedio 8 letras (casi dos líneas de agudeza visual), se redujo el haze vítreo en dos o más niveles en 10 de ellos y el edema macular disminuyó su grosor significativamente en 84 +/- 136 micrones a los seis meses⁽²³⁾.

En niños con uveítis asociada a AIJ refractarios al tratamiento con anti-TNF, un estudio abierto, fase II, de tocilizumab por vía subcutánea logró la reducción de dos grados en la celularidad inflamatoria de cámara anterior en 7 de 21 casos. El estudio mantuvo el metotrexato concomitante en todos los sujetos. Tres de cuatro casos con edema macular lo resolvieron a las 12 semanas, pero el requerimiento promedio de gotas de prednisolona se mantuvo en poco más de 4 por día antes y después del uso de tocilizumab⁽²⁴⁾, lo que dista del máximo ideal de dos diarias.

Estudios recientes han comparado los niveles establecidos de tocilizumab logrados a 24 semanas con dosis de 8 mg/kg endovenoso cada 4 semanas versus dos esquemas de inyección subcutánea de 162 mg cada una o dos semanas. El nivel pre dosis para uso endovenoso fue de 18 µg/ml, superior al régimen subcutáneo quincenal (7,4 µg/ml) pero inferior a los 40 µg/ml del esquema subcutáneo semanal, lo que avala la intercambiabilidad entre la administración endovenosa y subcutánea semanal⁽²⁵⁾. El hecho que el STOP uveítis trial haya sugerido que 4 mg/kg sea igualmente eficaz que el estándar de 8 mg/kg permite especular si acaso la dosis de 162 mg subcutáneo cada 14 días no sea el mejor esquema inicial para el manejo de la uveítis no-infecciosa crónica.

Es importante preferir las dosis bajas debido a que el riesgo de neutropenia e infecciones asociado al tratamiento con tocilizumab se ha visto con mayor frecuencia a dosis más altas.

Manejo en caso de ineficacia

Ya hemos mencionado la rapidez de los agentes biológicos en lograr el beneficio terapéutico como una de sus grandes ventajas. Sin embargo, a largo plazo esta ventaja se puede ir diluyendo. Contrario a la evolución temporal de los DMARDs sintéticos, que tienden a sumar sujetos que controlan la inflamación al tiempo que incrementan la proporción de quienes logran reducir su dosis diaria de corticoides sistémicos, los biológicos anti-TNF tienden a una curva de control levemente decreciente.

La pérdida de eficacia del agente biológico puede ocurrir en tres situaciones. Dos de ellas corresponden a falla farmacocinética, es decir a bajos niveles de la droga, ya sea inmunomediada o no. La falla farmacocinética inmunomediada se describe como títulos bajos del DMARD biológico en presencia de altos niveles de anticuerpos contra el medicamento. Este problema es abordable con la adición de antimetabolitos al esquema terapéutico, más una adecuada profilaxis incluyendo corticoesteroides cuando el biológico es químérico.

La falla farmacocinética no-inmunomediada se asocia a un aclaramiento acelerado del agente biológico en el contexto de una carga inflamatoria alta. En estos casos será de utilidad el aumento de dosis del agente en uso.

La tercera razón de falla es por el mecanismo de la enfermedad. Es el fracaso que ocurre teniendo niveles adecuados de la droga y se debe a la menor importancia del mediador inflamatorio inhibido por el fármaco dentro de la fisiopatología del enfermo en particular. Cambiar de agente biológico por otro de la misma clase no se espera que implique un real aporte en este escenario⁽²⁶⁾.

En teoría podemos distinguir fisiopatológicamente el tipo de falla gracias a que están disponibles en el país los exámenes de laboratorio para medir tanto los niveles de algunos agentes biológicos como los de sus anticuerpos neutralizantes. Sólo los valores para títulos de la droga son relativamente comparables entre distintas marcas de ensayos. Se considera el valor predosis para determinar la naturaleza de la falla, es decir, la concentración más baja esperable durante el tratamiento crónico. Los niveles de anticuerpos contra el medicamento biológico no son comparables entre distintos ensayos. Además, la capacidad de cuantificar su poder neutralizante de actividad biológica es discutible. El Instituto de la Asociación Americana de Gastroenterología ha elaborado recomendaciones para la monitorización de los niveles deseables

de DMARDs biológicos en fase de mantención para enfermedad inflamatoria intestinal que pueden ser utilizados como referencia para el manejo del paciente uveítico. El valor sugerido para niveles predosis de infliximab es $\geq 5 \mu\text{g/mL}$. Los sujetos activos se redujeron de un 25 a un 4% en los estudios cuando el título mínimo utilizado fue llevado de 1 a $5 \mu\text{g/mL}$.

De manera similar, los sujetos activos bajo tratamiento con adalimumab se redujeron del 17% al 10% cuando el nivel mínimo exigido fue aumentado de 5 a $7,5 \mu\text{g/dL}$. Para certolizumab, la proporción de sujetos activos redujo de 42% con niveles de $10 \mu\text{g/mL}$ a un 26% con $20 \mu\text{g/mL}$. No existe una recomendación para valores mínimos aceptables de golimumab por falta de estudios.

Afortunadamente, en caso de reactivaciones intra-tratamiento, podemos sacar lecciones de las recomendaciones hechas por expertos para el manejo de la uveítis asociada a artritis idiopática infantojuvenil (AIJ). Incluso en ausencia de mediciones de niveles y anticuerpos contra el anti-TNF en uso, es recomendable escalar en la dosis fuera de rótulo antes de cambiar de producto. Si la enfermedad persiste activa pese a dosis por sobre la indicación habitual, se recomienda en forma condicional migrar a otro biológico dentro de la misma clase antes de cambiar a un biológico que no sea un anti-TNF⁽²⁷⁾.

Finalmente, debemos recordar que en aquellos casos infrecuentes de uveítis que persisten activas pese al uso adecuado de agentes biológicos asociados a DMARDs sintéticos, la mejor opción de controlar la enfermedad puede ser la terapia local en vez de escalar desproporcionadamente en riesgos sistémicos asociados a inmunosupresión mayor. A la fecha sólo hay corticoesteroides aprobados para el uso regional, ya sea intravítreo o periocular, con el consiguiente riesgo de catarata y glaucoma. Pero un ojo operado de catarata, con glaucoma controlado en base a hipotensores tópicos o cirugía, no es una mala estrategia para preservar la visión cuando todo lo demás ha fracasado o la terapia sistémica supone un riesgo intolerable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol*. 2013 Sep-Oct;23(5):705-17. doi: 10.5301/ejo.5000278. Epub 2013 May 3. PMID: 23661536.
2. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; 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 Sep;140(3):509-16. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057. PMID: 16196117.
- Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, Nussenblatt RB, Stiehm ER, Tessler H, Van Gelder RN, Whitcup SM, Yocom D. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol.* 2000 Oct;130(4):492-513. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00659-0. PMID: 11024423.
 - Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R Jr, Brézin AP, Chee SP, Davis JL, Ramanan AV, Sonoda KH, Carreño E, Nascimento H, Salah S, Salek S, Siak J, Steeples L; Fundamentals of Care for Uveitis International Consensus Group. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology.* 2018 May;125(5):757-773. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.11.017. Epub 2018 Jan 6. PMID: 29310963.
 - Writing Committee for the Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial and Follow-up Study Research Group, Kempen JH, Altawee MM, Holbrook JT, Sugar EA, Thorne JE, Jabs DA. Association Between Long-Lasting Intravitreous Fluocinolone Acetonide Implant vs Systemic Anti-inflammatory Therapy and Visual Acuity at 7 Years Among Patients With Intermediate, Posterior, or Panuveitis. *JAMA.* 2017 May 16;317(19):1993-2005. doi: 10.1001/jama.2017.5103. PMID: 28477440; PMCID: PMC5540027.
 - Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology.* 2014 Mar;121(3):785-96.e3. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.048. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24359625.
 - Long-term retention rates of adalimumab and infliximab in non-infectious intermediate, posterior, and panuveitis Fabiani C, Vitale A, Emmi G, Bitossi A, Lopalco G, Sota J, Guerriero S, Orlando I, Capozzoli M, Fusco F, Rana F, Iannone F, Frediani B, Galeazzi M, Vannozzi L, Tosi GM, Cantarini L. *Clin Rheumatol.* 2019 Jan;38(1):63-70. *Clin Rheumatol.* 2019 Jan;38(1):63-70. doi: 10.1007/s10067-018-4069-3. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29611078.
 - Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, Fragiadaki K, Kaklamanis P, Sfikakis PP. A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behcet's disease: a comparative 4-week study. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Mar;50(3):593-7. doi: 10.1093/rheumatology/keq366. Epub 2010 Nov 21. PMID: 21097877.
 - Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglu A, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S, Markomichelakis N. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behcet disease. *Ann Intern Med.* 2004 Mar 2;140(5):404-6. doi: 10.7326/0003-4819-140-5-200403020-00025. PMID: 14996689.
 - Biologics. 2014 Feb 15;8:67-81. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. Pasadhika S, Rosenbaum JT.
 - Bansal R, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Sharma A, Bambery P. Tubercular serpiginous-like choroiditis presenting as multifocal serpiginoid choroiditis. *Ophthalmology.* 2012 Nov;119(11):2334-42. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.05.034. Epub 2012 Aug 11. PMID: 22892153.
 - Therese KL, Deepa P, Therese J, Bagyalakshmi R, Biswas J, Madhavan HN. Association of mycobacteria with Eales' disease. *Indian J Med Res.* 2007 Jul;126(1):56-62. PMID: 17890825.
 - Dreyer L, Magyari M, Laursen B, Cordtz R, Sellebjerg F, Locht H. Risk of multiple sclerosis during tumour necrosis factor inhibitor treatment for arthritis: a population-based study from DANBIO and the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr;75(4):785-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208490. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26698850.
 - Long-Term Outcomes of Treatment with Biological Agents in Eyes with Refractory, Active, Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. Al-Janabi A, El Nokrashy A, Sharief L, Nagendran V, Lightman S, Tomkins-Netzer O. *Ophthalmology.* 2020 Mar;127(3):410-416. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.08.031.
 - Methotrexate Reduces the Clearance of Adalimumab by Increasing the Concentration of Neonatal Fc Receptor in Tissues. Yuwei Deng, Lixiong Liu, Wei Qiang, Li Hu, Lei Wang, Zeneng Cheng. *Pharm Res* (2019) 36: 157.
 - Lee J, Koreishi AF, Zumpf KB, Minkus CL, Goldstein DA. Success of Weekly Adalimumab in Refractory Ocular Inflammatory Disease. *Ophthalmology.* 2020 Oct;127(10):1431-1433. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.04.009. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32423769.
 - Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, Rubio-Romero E, Cordero-Coma M, Gallego-Flores A, Veroz R, Torre I, Hernández FF, Atanes A, Loricera J, González-Vela MC, Palmou N, Hernández JL, González-Gay MA. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Aug;46(1):95-101. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.002. Epub 2016 Mar 9. PMID: 27060872.
 - Efficacy and safety of certolizumab pegol and golimumab in the treatment of non-infectious uveitis. G.M. Tosi, J. Sota, A. Vitale, D. Rigante, G. Emmi, G. Lopalco, S. Guerriero, I. Orlando, F. Iannone, B. Frediani, R. Angotti, M. Messina, M. Galeazzi, L. Vannozzi, L. Cantarini, C. Fabiani. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2019; 37: 680-683.
 - Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. Xavier Mariette, Frauke Förger, Bincy Abraham, Ann D Flynn, Anna Moltó, René-Marc Flipo, Astrid van Tubergen, Laura Shaughnessy, Jeff Simpson, Marie Teil, Eric Helmer, Maggie Wang, Eliza F Chakravarty. *Ann Rheum Dis* 2018;77:228-233.
 - Observed Incidence of Uveitis Following Certolizumab Pegol Treatment in Patients With Axial Spondyloarthritis. Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewé R, Marzo-Ortega H, Sieper J, van der Heijde D, Davies O, Bartz H, Hoepken B, Nurminen T, Deodhar A. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Jun;68(6):838-44.
 - Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idio-

- pathic arthritis-associated uveitis. Elisabetta Miserocchi, Giulio Modorati, Luigi Berchicci, Irene Pontikaki, Pierluigi Meroni, Valeria Gerlon. *Br J Ophthalmol* 2016;100:782–786. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-306790
22. Lasave AF, You C, Ma L, Abusamra K, Lamba N, Valdes Navarro M, Meese H, Foster CS. Long-term outcomes of rituximab therapy in patients with noninfectious posterior uveitis refractory to conventional immunosuppressive therapy. *Retina*. 2018 Feb;38(2):395-402. doi: 10.1097/IAE.oooooooooooo001563. PMID: 28225369.
23. Primary (Month-6) Outcomes of the STOP-Uveitis Study: Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Tocilizumab in Patients with NonInfectious Uveitis. Sepah YJ, Sadiq MA, Chu DS, Dacey M, Gallemore R, Dayani P, Hanout M, Hassan M, Afzal R, Agarwal A, Halim MS, Do DV, Nguyen QD. *Am J Ophthalmol*. 2017;183:71-80.
24. A phase II trial protocol of Tocilizumab in anti-TNF refractory patients with JIA-associated uveitis (the APTITUDE trial). Athimalaipet V, Ramanan, Andrew D. Dick, Ashley P. Jones, Catherine Guly, Ben Hardwick, Helen Hickey, Richard Lee, Andrew McKay, Michael W. Beresford and The APTITUDE Trial Management Group. *BMC Rheumatology* (2018) 2:4.
25. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Subcutaneous Tocilizumab in Patients With Rheumatoid Arthritis From 2 Randomized, Controlled Trials: SUMMACTA and BREVACTA. Hisham Abdallah, Joy C. Hsu, Peng Lu, Scott Fettner, Xiaoping Zhang, Wendy Douglass, Min Bao, Lucy Rowell, Gerd R. Burmester, Alan Kivitz. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2017, 57(4) 459–468.
26. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. Joseph D. Feuerstein, Geoffrey C. Nguyen, Sonia S. Kupfer, Yngve Falck-Ytter, Siddharth Singh; on behalf of American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. *Gastroenterology* 2017;153:827–834.
27. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, Colbert RA, Feldman BM, Holland GN, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Horonjeff J, Nigrovic PA, Ombrellino MJ, Passo MH, Stoll ML, Rabinovich CE, Sen HN, Schneider R, Halyabari O, Hays K, Shah AA, Sullivan N, Szymanski AM, Turgunbaev M, Turner A, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun;71(6):703-716. doi: 10.1002/acr.23871. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31021540; PMCID: PMC6777949.