

# Tratamiento inmunosupresivo e inmunomodulador en pacientes con enfermedades inflamatorias oculares

• Dr. Alejandro Rodríguez García<sup>1</sup>

## Introducción

El ojo y sus anexos son susceptibles a los efectos destructivos de la respuesta inmune-inflamatoria. Las alteraciones estructurales de los tejidos intraoculares resultan, en muchas ocasiones, en pérdida permanente de la función visual.

La supresión apropiada de la respuesta inmune-inflamatoria intraocular generada por trauma quirúrgico o estimulación por antígenos exógenos o endógenos (propios) es crítica para la preservación de la integridad de los tejidos intraoculares.

Los procesos inflamatorios intraoculares recurrentes y/o crónicos de origen no infeccioso, frecuentemente requieren tratamientos médicos prolongados o sostenidos.<sup>1</sup>

Los corticoesteroides han sido la base del tratamiento de la gran mayoría de estos procesos, sin embargo, a pesar de su introducción desde hace 45 años,<sup>2</sup> la uveítis continua cegando pacientes. Esto se debe a múltiples razones entre las cuales se cuentan: la ineficacia terapéutica, la suspensión del tratamiento por efectos secundarios, la intolerancia y el rechazo o abandono por parte del paciente a su utilización.<sup>3</sup>

Actualmente, las metas terapéuticas están encaminadas a preservar la visión, a no permitir la más mínima inflamación intraocular y a no emplear corticoesteroides por períodos prolongados de tiempo, para evitar así problemas serios inducidos por medicamentos anti-inflamatorios.<sup>4</sup>

## Estrategias terapéuticas en uveítis

La implementación de estrategias de tratamiento para las uveítis crónicas y recurrentes están encaminadas a

suprimir cualquier proceso inflamatorio intraocular, y por ende evitar complicaciones y secuelas, para preservar al máximo la visión del paciente (ver Cuadro 1).

Para la administración de la terapia anti-inflamatoria más adecuada es de suma importancia tratar de identificar la causa de la uveítis, ya que ésta permite conocer su curso clínico, sus complicaciones y su pronóstico.<sup>5</sup> Este mismo ejercicio diagnóstico permite elaborar un juicio más acertado del balance “riesgo-beneficio” del tratamiento que habrá de implementarse en cada caso.

Para que la estrategia terapéutica tenga éxito y se pueda aprender a dominarla plenamente y ganar la máxima experiencia posible de la misma, es importante emplear la sistematización. El algoritmo terapéutico empleado en el tratamiento de las uveítis, que consiste en un abordaje escalonado evitando el uso prolongado de corticoesteroides,<sup>6</sup> permite lograr estas metas (ver Cuadro 2).

En el caso que se requiera el uso de agentes inmunosupresores o inmunomoduladores es importante atender que la terapia deberá ser siempre administrada por un médico experto en la materia (inmunólogo ocular, reumatólogo, inmunólogo clínico, hematólogo,

**Cuadro 1.** Principios terapéuticos en uveítis

Preservación de la función visual
Entendimiento del diagnóstico
Tasa riesgo-beneficio baja
Uso del “algoritmo terapéutico escalonado”
Administración por médico experto
Uso suficiente y oportuno
Documentación del consentimiento informado

<sup>1</sup> Coordinador Académico del Programa de Residencia en Oftalmología de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey. Titular del Servicio del Inmunología y Uveítis, Centro de Oftalmología de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.

**Cuadro 2.** Algoritmo terapéutico escalonado

1. Corticoesteroides tópicos
2. AINEs tópicos
3. Corticoesteroides perioculares / intravítreos
4. AINEs sistémicos
5. Corticoesteroides sistémicos
6. Terapia inmunosupresiva / inmunomoduladora
7. Tratamiento quirúrgico

AINEs: anti-inflamatorios no esteroideos.

go), quien deberá administrar oportunamente y dosificar en forma suficiente el medicamento elegido, y monitorear al paciente de manera eficaz para evitar los potenciales efectos adversos del mismo para atender posibles complicaciones de su administración.<sup>7</sup>

Asimismo, es de suma importancia el informar debidamente al paciente sobre los beneficios y los posibles efectos secundarios del agente administrado, para ello se debe obtener un consentimiento informado que el paciente deberá aceptar y firmar de acuerdo con el médico oftalmólogo.<sup>8</sup>

**Agentes inmunosupresores e inmunomoduladores más comúnmente empleados para el tratamiento de las uveítis**

Existe una gran cantidad de medicamentos considerados inmunosupresores e inmunomoduladores en la medicina clínica, pero no todos han sido o son empleados para el control de los procesos inflamatorios intraoculares (ver Tabla 1).

**Tabla 1.** Medicamentos inmunosupresores e inmnomoduladores

Agentes inmunosupresores: Clase	Dosis y ruta de administración:
<b>Antimetabolitos:</b>	
Metotrexate	Oral: 7.5 – 15 mg/kg/día (puede administrarse IM)
Azatioprina	Oral: 1.0 - 2.5 mg/kg/día
Leflunomide	Oral: 20 mg/día (dosis de carga única = 50mg/día)
Micofenolato mofetil	Oral: 1g, 2 veces/día
<b>Citotóxicos o alquilantes:</b>	
Ciclofosfamida	Oral: 1.0 – 2.5 mg/kg/día Pulso IV: 750 mg/m2 (ajustado a función renal y cuenta leucocitaria)
Clorambucilo	Oral: 0.1 – 0.2 mg/kg/día
<b>Antibióticos:</b>	
Ciclosporina-A	Oral: 2.5 – 5.0 mg/kg/día (régimen de dosis baja)
Tacrolimus (FK506)	Oral: 0.10 – 0.15 mg/kg/día
Rapamicina	Oral: 2.0 mg/día
Dapsona	Oral: 25 – 50 mg, 2-3 veces/día (ajustar a cuenta roja)
Hidroxicloroquina	Oral: 200 – 300 mg/día (monitoreo ocular, dosis acumulativa)
<b>Adyuvantes:</b>	
Bromocriptina	Oral: 2.5 mg, 3-4 veces/día
Ketoconazol	Oral: 200 mg 1-2 veces/día
Colchicina	Oral: 0.5 – 0.6 mg, 2-3 veces/día
<b>Anticuerpos monoclonales / moléculas:</b>	
Daclizumab (anti-IL-2 o CD25)	IV o SC: 1 – 2 mg/kg
Etanercept (rTNF)	SC: 25 mg 2 veces/sem.; niños: 0.4 mg/kg 2 veces/semana
Infliximab (anti-TNF <sub>α</sub> )	SC: 3 – 10 mg/kg
Interferón alfa	SC: 3 – 6 x 10 <sup>6</sup> IU/día x 1 mes, luego c/3er día; 3 x 10 <sup>6</sup> IU 3 veces/sem.
Inmunoglobulina	IV: 0.5 g/kg/día (infusión para 4 hrs. x 3 días consecutivos x mes)

IV = intravenoso; IM = intramuscular; SC = subcutáneo; IL-2 = interleucina-2; CD25 = grupo de diferenciación 25; rTNF = factor de necrosis tumoral recombinante.

Es muy importante resaltar que las dosis deberán ser determinadas en última instancia por el médico tratante, quien se basará en su propia experiencia, en el estado general del paciente y en la capacidad de respuesta terapéutica que éste muestre.<sup>9,10</sup>

**Indicaciones para la quimioterapia inmunosupresiva**

En un principio, cuando los primeros agentes inmunosupresores fueron introducidos al tratamiento de las enfermedades inflamatorias oculares, la filosofía terapéutica era que su administración debería estar reservada para aquellos casos en que existía una uveítis severa que amenazaba la visión y en la que existía refractariedad a los corticoesteroides sistémicos o se presentaban efectos adversos inaceptables a los mismos.<sup>11</sup> Esta tendencia única del uso de la quimioterapia inmunosupresiva para evitar el uso prolongado de los corticoesteroides ha cambiado en la actualidad. Ahora son muchos los casos en los que la quimioterapia inmunosupresiva está indicada como primera elección para el tratamiento de diversas causas de uveítis.<sup>12,13</sup> Esto ha generado que el Grupo Internacional de Estudio de las Uveítis (IUSG) haya acordado una serie de recomendaciones e indicaciones absolutas, relativas y otras cuestionables para el uso de agentes inmunosupresores en pacientes con uveítis crónica o recurrente.<sup>5</sup> (Ver Cuadro 3).

**Cuadro 3.** Categorización general de las indicaciones para la quimioterapia inmunosupresiva

<p><b>Absolutas:</b>                  Enfermedad de Adamantiades-Behcet (involucro renal)                  Oftalmía simpática                  Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada                  Artritis reumatoide adulta (escleritis necrozante y queratitis ulcerativa periférica)                  Granulomatosis de Wegener                  Poliarteritis nodosa                  Policondritis relapsante (escleritis necrozante)                  Artritis idiopática juvenil                  Penfigoide cicatrizal ocular                  Úlcera de Mooren bilateral</p>
<p><b>Relativas:</b>                  Uveítis intermedia (pars planitis)                  Vasculitis retiniana con fuga vascular central                  Iridociclitis crónica severa</p>
<p><b>Cuestionables:</b>                  Uveítis intermedia en niños                  Sarcoidosis refractaria a esteroides                  Trasplante de córnea con múltiples rechazos</p>

**Cuadro 4.** Metas terapéuticas de la inmunosupresión

1. Evitar los efectos adversos indeseables e irreversibles del uso prolongado de los corticoesteroides.
2. Mantener un absoluto control inflamatorio con los menos medicamentos y las dosis mínimas necesarias.
3. Mantener niveles de inmunosupresión adecuados ( $\geq 3,000$  leucos/mm<sup>3</sup>).
4. Controlar y revertir los efectos adversos de los inmunosupresores.
5. Inducir la remisión del proceso inflamatorio intraocular.

Dentro de las indicaciones relativas no existen reglas bien establecidas respecto a qué medicamento, cuánto, cuándo y cómo debe ser administrado él mismo. Incluso las indicaciones cuestionables no necesariamente significan que en estos casos o en otros más, no descritos en este cuadro, no se pueda o deba emplearse la quimioterapia inmunosupresiva.

**Metas terapéuticas de la inmunosupresión**

Cuando se decide iniciar quimioterapia inmunosupresiva o inmunomoduladora siempre se tiene que tener en mente las metas a perseguir con dicha terapia (ver Cuadro 5).

De esta manera, nuestra meta debe enfocarse a emplear un medicamento que sea eficaz, con una buena tolerancia y un buen perfil de seguridad, así como emplear el mínimo de medicamentos a las dosis mínimas necesarias para controlar la inflamación intraocular.

**Efectos adversos de los inmunosupresores**

Los efectos adversos de los agentes inmunosupresores siempre han sido el tema de mayor controversia, preocupación y temor por parte del paciente y del médico tratante. Es evidente que este tipo de fármacos son de manejo delicado y se requiere de un experto en su conocimiento que tenga una basta experiencia en la utilización de los mismos.<sup>14,15</sup>

Los potenciales efectos adversos de los inmunosupresores son numerosos y muy variados en cuanto al tipo y severidad; sin embargo, sólo algunos de ellos en cada caso son más frecuentes y/o más serios (ver Tabla 2).

**Tabla 2.** Efectos adversos más importantes de los agentes inmunosupresores

Medicamento	Efectos adversos
Ciclofosfamida	Cistitis hemorrágica estéril, mielosupresión (leucopenia y trombocitopenia), alopecia reversible, esterilidad y malignidades secundarias.
Clorambucilo	Mielosupresión (moderada, pero rápida), disfunción gonadal, malignidades secundarias.
Metotrexate	Hepatotoxicidad (fibrosis y cirrosis), estomatitis ulcerativa, neumonitis intersticial, leucopenia y trombocitopenia, náusea, diarrea.
Azatioprina	Náusea, vómito, diarrea, leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad, infecciones secundarias (ej. herpes zoster).
Leflunomida	Diarrea, hepatotoxicidad, alopecia, erupción cutánea, anemia.
Ciclosporina-A	Nefrotoxicidad, hipertensión arterial secundaria, anemia, hiperglucemia, hiperuricemia, náusea, vómito, hirsutismo, hiperplasia gingival, temblor.
Tacrolimus	Nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hipertensión arterial,
Colchicina	Náusea, vómito, diarrea, supresión de la médula ósea.
Etanercept	Infecciones secundarias y sepsis.

### Futuro del tratamiento de las uveítis

Según concebimos en la actualidad el desarrollo y la investigación médica, el futuro próximo del control de los procesos inflamatorios intraoculares estarán dominados por la inmunomodulación y la manipulación génica.

Estas futuras modalidades terapéuticas están encaminadas a mejorar sensiblemente las expectativas de prevención, tratamiento y cura de las diversas formas de uveítis, basándose en características y metas terapéuticas ideales que consisten en: 1) especificidad; 2) evasión de efectos adversos; 3) corrección etiopatogénica y 4) abolición de susceptibilidad inmunogenética.

### Conclusiones

A pesar de los retos, las dificultades y de la complejidad del manejo con inmunosupresores e inmunomoduladores en pacientes con uveítis, esta modalidad terapéutica representa una alternativa viable y eficaz para todos aquellos pacientes con intolerancia y/o adversidad al uso de corticoesteroides sistémicos, así como para aquellos que han tenido una pobre o nula respuesta terapéutica con estos medicamentos.

Por otra parte, esta modalidad terapéutica está indicada en forma absoluta y específica en pacientes con vasculitis granulomatosas de vasos de pequeño y mediano calibre –como la granulomatosis de Wegener y la poliarteriis nodosa–, enfermedades vasculares de la colágena –como la artritis reumatoide– y para vasculitis por complejos inmunes –como el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Adamantia-des-Behcet.

**Referencias bibliográficas:**

1. Nussenblatt RB, Withcup SM: Uveitis. Fundamentals and Clinical Practice. Third Edition. Mosby-Elsevier. 2004. Chap. 7, pp95-96.
2. Gordon DM: Prednisone and prednisolone in ocular disease. *Am J Ophthalmol* 1956; 41:593-600.
3. Gallant C, Kenny P: Oral glucocorticoids and their complications. A review. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:161-177.
4. Foster CS, Vitale AT: Diagnosis and Treatment of Uveitis. W.B. Saunders Co. 2002. Chap. 12, pp177-178.
5. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB: International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987; 103:234-235.
6. Foster CS: Pharmacologic treatment of immune disorders. In: Albert DM, Jakobiec FA Eds. Principle and Practice of Ophthalmology. Basic Sciences. Philadelphia, WB. Saunders Co. 1994, pp1076-1084.
7. Hemady R, Tauber J, Foster CS: Immunosuppressive drugs in immune and inflammatory disease. *Surv Ophthalmol* 1991, 35:359-385.
8. Foster CS: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and immunosuppressive agents. In: Lamberts DW, Potter DE, eds: Clinical Ophthalmic Pharmacology. Boston Little Brown Co. 1987, pp181-192.
9. Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low Dose Cyclosporine-A (CSA) Therapy in the Treatment of Birdshot Retinochoroidopathy. *Ophthalmology* 1994; 101:822-831.
10. Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose Cyclosporine-A in the Treatment of Chronic Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology* 1996; 103(3):365-374.
11. Wong VG: Immunosuppressive therapy of ocular inflammatory diseases. *Arch Ophthalmol* 1969; 81:628-637.
12. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM: Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98:75-85.
13. Fauci AS, Duppmann JZ, Wolff SM. Cyclophosphamide induced remissions in advanced polyarteritis nodosa. *Am J Med* 1978; 64:890-894.
14. Tamesis RR, Rodriguez A, Christen WG, Akova YA, Messmer E, Foster CS. Systemic Drug Toxicity Trends in Immunosuppressive Therapy of Immune and Inflammatory Ocular Disease. *Ophthalmology* 1996; 103(5):768-775.
15. Lane L, Tamesis RR, Rodriguez A, Christen WG, Akova YA, Messmer E, Pedroza-Seres M, Barney N, Foster CS. Immunosuppressive Therapy and the Occurrence of Malignancy in Patients with Ocular Inflammatory Disease. *Ophthalmology* 1995; 102(8):1530-1535.

Correspondencia:

Dr. Alejandro Rodríguez García

Email: arodri@itesm.mx