



# MESA REDONDA Uveítis y nuevos tratamientos

## Actualización en tratamientos locales e implantes de liberación sostenida en edema macular uveítico

Rosalía Méndez Fernández

H. Clínico San Carlos. Madrid

El edema macular uveítico (EMU) es la principal causa de ↓ visual en cualquier tipo de uveítis, st uveítis crónicas, UI, vasculitis, Birdshot, Behçet... EM persistente → daño irreversible macular → pérdida visual permanente.

Debemos restaurar la arquitectura macular lo antes posible, para evitar ese daño irreversible.

### TRATAMIENTO DEL EMU

1. Tratamiento de la uveítis. El primer paso es control de la inflamación ocular: ↓ inflamación → mejoría-resolución EMU.

2. Tratamiento específico del EMU. A veces EMU persistente o recidivante a pesar de control de inflamación por daño crónico de la BHR interna (capilares retinianos) y externa (EPR).

### Tratamiento local

Opción muy atractiva: fármaco en el lugar donde ejerce la acción o muy próximo al mismo, gran desarrollo en los últimos años.

#### Ventajas:

- Aumenta la eficacia del fármaco.
- Evita los efectos secundarios de la medicación sistémica.

#### Inconvenientes:

- No trata el ojo contralateral.
- No trata la enfermedad sistémica, muchas veces asociada.
- Efectos adversos importantes a nivel local.

### TRATAMIENTO LOCAL DEL EMU

Como complemento al tratamiento sistémico o como tratamiento exclusivo en enfermedad ocular aislada, unilateral o muy asimétrico o para evitar efectos secundarios del tratamiento sistémico ej. embarazo o lactancia.

*Vías de tratamiento:* tópico, peribulbar, intravítreo, supracoroideo, quirúrgico.

### Tratamiento tópico

1. Corticoides. Efectivos para la inflamación, poco para el EM, posible acción sinérgica con AINEs. Los utilizaremos siempre que exista UA asociada.



*Fármacos más utilizados:* Dexametasona y Acetato de Prednisolona.

*Efectos secundarios:* catarata, glaucoma....

2. AINEs. Generalmente como coadyuvantes asociados a otros tratamientos del EM. Bromfenaco y Nepafenaco buena penetración en segmento posterior.

3. Inhibidores de la anhidrasa carbónica. Estimulación de la función de bomba del EPR. La acetazolamida oral se utiliza desde hace tiempo en el tratamiento del EM. Dorzolamida 2% tópica. Eficaz en la reducción del EM asociado a otras patologías, st distrofias retinianas (RP).

4. Interferón. IFN $\alpha$ 2b parece eficaz y seguro en EMU refractario.

### **Tratamiento peribulbar: corticoides**

Eficaces y muy utilizados en EM, st antes de la comercialización de implantes intraoculares de liberación sostenida. No preparaciones para uso periocular.

— Triamcinolona (Trigon depot<sup>®</sup>): 40 mg en 1 ml, más utilizado.

— Betametasona (Celestone cronodose<sup>®</sup>): 3 mg Betametasona fosfato + 3 mg Betametasona acetato en 1 ml, mayor potencia que Triamcinolona (x5) y efecto inmediato (fosfato) + depot (acetato)

*Vías de inyección:* subtenoniana posterior y transeptal en suelo orbitario.

Efectos secundarios: derivados del fármaco (glaucoma, catarata) y derivados del procedimiento (hemorragia peri o retrobulbar, riesgo de punción ocular o inyección intraocular, atrofia de grasa orbitaria, fibrosis músculos extraoculares, ptosis de párpado superior...).

### **Tratamiento intravítreo**

— ↑ eficacia.

— ↑ efectos secundarios y potencial/ más graves: derivados del fármaco (glaucoma, catarata) y derivados del procedimiento (endofalmitis, DR, hemorragia vítrea, coroidea...).

#### **1. Corticoides**

A. Inyección intravítrea: Triamcinolona 2-4 mg en 0,1 ml, muy utilizada hasta la aparición de implantes de liberación sostenida. Duración del efecto de 3-4 meses. Muy eficaz, ↑ efectos secundarios (glaucoma, catarata): 2 mg no inferior en efectividad y menos efectos secundarios que 4 mg.

B. Implantes intravítreos de liberación sostenida: liberan fármaco de forma controlada durante un periodo de tiempo prolongado, evitando riesgos y molestias derivados de la repetición frecuente de inyecciones intravítreas.

— Triamcinolona: I-Vation<sup>®</sup>.

— Fluocinolona: Retisert<sup>®</sup>, Yutiq<sup>®</sup>, Iluvien<sup>®</sup>.

— Dexametasona: Ozurdex<sup>®</sup>.

En España disponemos de:

— Ozurdex<sup>®</sup>: tratamiento de uveítis posterior o intermedia no infecciosa.

— Iluvien<sup>®</sup>: prevención de recidiva en uveítis no infecciosa recurrente que afecta a segmento posterior.

Ambos son efectivos y seguros en EMU. Ozurdex<sup>®</sup> inicial/ para ↓ EMU (+ rápido) e Iluvien<sup>®</sup> de mantenimiento (disminuir frecuencia de inyecciones intravítreas).

**POINT Trial** (2019). Ensayo comparativo, aleatorizado y multicéntrico de corticoides perioculares vs intravítreos (triamcinolona peri vs triamcinolona IV vs dexametasona IV Ozurdex<sup>®</sup>). Los 3 mostraron



↓ CST clínica/ significativa y ↑MAVC durante todo el seguimiento. Triamcinolona y dexametasona intravítrea superiores a triamcinolona periocular en ↓CST y ↑MAVC. Riesgo de PIO  $\geq 24$  mmHg mayor con tratamiento intravítreo que periocular, no diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento intravítreo.

## 2. Inmunosupresores/biológicos

Para evitar los efectos secundarios de los corticoides intraoculares (experimental y series de casos, resultados variables).

- Metotrexato: bien tolerado y eficaz en la reducción del EM.
- Tacrolimus, Sirolimus...
- Infliximab: resultados contradictorios .
- Adalimumab: no mejoría ni AV ni OCT.
- Vamkibart (RG6179 o RO7200220): anticuerpo monoclonal anti-IL 6.

Estudio fase III multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con procedimiento simulado, para investigar la eficacia, seguridad, farmacocinética y farmacodinamia de RO7200220 administrado en inyección intravítrea en pacientes con EMU. Sandcat (NCT05642325).

## 3. Anti-VEGF

Eficaz en EMU si uveítis en remisión, ↓↓ eficacia si uveítis activa.

- Bevacizumab (Avastin®).
- Ranibizumab (Lucentis®).
- Aflibercept (Eylea®).
- Brolucizumab (Beovu®).
- Faricimab (Vabysmo®), mecanismo diferente, doble mecanismo, permite espaciar inyecciones

*Ventaja:* seguridad local (no glaucoma ni catarata).

*Inconvenientes:* > frecuencia de inyecciones, no controlan la inflamación, riesgo de vasculitis retiniana oclusiva?

*Indicaciones:* EM persistente-recurrente en uveítis en remisión, respondedores a corticoides, uveítis infecciosas, fágucos...

**MERIT Trial (2023).** Compara terapias intravítreas: dexametasona (Ozurdex®) vs MTX vs ranibizumab (Lucentis®) intravítreos para el tratamiento del EMU persistente o recurrente en ojos con uveítis inactiva o mínimamente activa.

*Conclusiones:* dexametasona fue significativa/superior a metotrexato o ranibizumab para tratar EMU persistente o recurrente. Riesgo de ↑PIO mayor con dexametasona, pero  $\uparrow \geq 30$  mmHg poco frecuente.

## Tratamiento supracoroideo

Busca reducir riesgos de los corticoides locales.

Espacio supracoroideo (SCS): espacio virtual entre coroides y esclera, límite anterior en espolón escleral y posterior en nervio óptico. El espolón escleral dificulta el paso del fármaco hacia segmento anterior, consiguiendo concentraciones bajas en trabeculum y cristalino y altas en segmento posterior.

3 estudios (PEACHTREE, MAGNOLIA y AZALEA) respaldan el uso clínico de CLS-TA supracoroidea como nueva opción de tratamiento para pacientes con EM asociado a NIU.

CLS-TA supracoroidea = Xipere®: suspensión inyectable de acetónido de triamcinolona para uso supracoroideo, aprobado por la FDA en octubre 2021 para el tratamiento del EM asociado a uveítis. SCS Microniyector® con microagujas para acceder al SCS de manera más segura.



- Primer y único agente aprobado por la FDA específica/ para EMU.
- Primera formulación administrada supracoroidal/ que recibe la aprobación.

## Tratamiento quirúrgico: vitrectomía

*Indicaciones:* EM con componente traccional importante, EM refractario al tratamiento médico.

*Mecanismo de acción:* liberación de tracciones sobre macula, eliminación de mediadores inflamatorios, células y antígenos que perpetúan la inflamación o ↑ permeabilidad vascular.

*Inconvenientes:* ↑ inflamación, vida más corta de fármacos intravítreos.

## CONCLUSIONES

1. El tratamiento local es una opción atractiva, cada vez más utilizada en EMU.
  - Complemento al tratamiento sistémico.
  - Tratamiento único: enfermedad exclusiva/ocular, EMU unilateral o muy asimétrico o para evitar efectos secundarios del tratamiento sistémico.
2. Vía tópica (AINEs, IFN $\alpha$ 2b? ...) coadyuvante a otros tratamientos.
3. Corticoides periorbitales o intravítreos (implantes de liberación sostenida) son actual/ la base del tratamiento local del EMU, muy efectivos pero importantes efectos secundarios.
  - Vía supracoroidea más efectiva y menos efectos secundarios que intravítrea?
4. Anti-VEGF intravítreos si corticoides contraindicados y uveítis controlada.
5. IS o biológicos intravítreos? para evitar efectos secundarios de los corticoides.
6. Vitrectomía si ↑ componente traccional y mala respuesta al tratamiento médico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Thorne JE, Sugar EA, Holbrook JT, Burke AE, Altaweel MM, Vitale AT, Acharya NR, Kempen JH, Jabs DA; Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial Research Group. Periocular Triamcinolone vs. Intravitreal Triamcinolone vs. Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Uveitic Macular Edema: The PeriOcular vs. INTravitreal corticosteroids for uveitic macular edema (POINT) Trial. *Ophthalmology*. 2019 Feb;126(2):283-295. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.08.021. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30269924; PMCID: PMC6348060.
2. Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial (MUST) Research Group, Writing Committee.; Acharya NR, Vitale AT, Sugar EA, Holbrook JT, Burke AE, Thorne JE, Altaweel MM, Kempen JH, Jabs DA. Intravitreal Therapy for Uveitic Macular Edema-Ranibizumab versus Methotrexate versus the Dexamethasone Implant: The MERIT Trial Results. *Ophthalmology*. 2023 Sep;130(9):914-923. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.04.011. Epub 2023 Jun 13. PMID: 37318415; PMCID: PMC10524707.
3. Yeh S, Khurana RN, Shah M, Henry CR, Wang RC, Kissner JM, Ciulla TA, Noronha G; PEACHTREE Study Investigators. Efficacy and Safety of Suprachoroidal CLS-TA for Macular Edema Secondary to Noninfectious Uveitis: Phase 3 Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2020 Jul;127(7):948-955. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.01.006. Epub 2020 Jan 10. PMID: 32173113.
4. Khurana RN, Merrill P, Yeh S, Suhler E, Barakat MR, Uchiyama E, Henry CR, Shah M, Wang RC, Kapik B, Ciulla T. Extension study of the safety and efficacy of CLS-TA for treatment of macular oedema associated with non-infectious uveitis (MAGNOLIA). *Br J Ophthalmol*. 2022 Aug;106(8):1139-1144. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317560. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33712478; PMCID: PMC9340030.
5. Henry CR, Shah M, Barakat MR, Dayani P, Wang RC, Khurana RN, Rifkin L, Yeh S, Hall C, Ciulla T. Suprachoroidal CLS-TA for non-infectious uveitis: an open-label, safety trial (AZALEA). *Br J Ophthalmol*. 2022 Jun;106(6):802-806. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318019. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33547034; PMCID: PMC9132856.