

Implante de dexametasona en tratamiento de edema macular asociado a uveítis anterior HLA-B27 positivo y espondiloartropatía

Intravitreal dexamethasone implant for the treatment for macular edema associated with anterior uveitis HLA-B27 and spondyloarthropathy

HERMAN E¹, RODRÍGUEZ MELIÁN L¹, BATISTA PERDOMO D²,
REÑONES DE ABAJO J³, RODRÍGUEZ FALCÓN M¹, CABRERA LÓPEZ F¹

RESUMEN

Caso clínico: Varón de 42 años con el ojo derecho (OD) ambliope que presenta una uveítis anterior (UA) alternante y recurrente HLA-B27 positivo de 26 años de evolución, asociada a espondilitis anquilosante (EA). Presentaba en ambos ojos (AO) mejor agudeza visual corregida (MAVC) de cuenta dedos (cd), Tyndall 2+ y edema macular. La tomografía de coherencia óptica (OCT) reveló edema macular central (EMC) de 864 μm en el OD y de 643 μm en el ojo izquierdo (OI). Durante los 7 meses posteriores recibió tratamiento con prednisona, sulfasalazina y adalimumab, presentando respuesta incompleta. Dada la inflamación persistente, se indicó el implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex[®]) en AO. A los 5 meses presentaba MAVC en OD 0,16 y en OI 1,0 sin UA ni EMC, que permitió bajar la dosis de tratamiento sistémico.

Discusión: A pesar de desarrollo de nuevas terapias inmunomoduladoras (IMT), los corticoides siguen siendo el gold standard del tratamiento de las uveítis no infecciosas.

Ozurdex[®] permite el tratamiento local prolongado evitando las inyecciones mensuales y los efectos secundarios de la terapia corticoidea sistémica.

Se observan buenos resultados del tratamiento con Ozurdex[®] en el caso de la UA alternante asociada a EA con EMC de larga evolución y resistente a IMT.

Palabras claves: Implante intravítreo de dexametasona, edema macular, uveítis anterior, espondiloartropatía.

¹ Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria, Servicio de Oftalmología.

² Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria, Servicio de Reumatología.

³ InstitutCatalà de Retina, Barcelona.

Correspondencia:

Ewelina Herman

eweherman@gmail.com

Avenida Pintor FeloMonzon, 35, portal 2, 5º b
35019 Las Palmas de Gran Canaria

ABSTRACT

Case report: We report a case of a 42-year-old male with amblyopic right eye (OD) and 26 years of recurring alternating anterior uveitis associated with HLA-B27 ankylosing spondylitis. His best corrected visual acuity (BCVA) is counting fingers, and he presents fine keratic precipitates, Tyndall 2+ and macular edema in both eyes. Optical coherence tomography reveals central macular edema (CME) of 864 μm in his right eye and 643 μm in his left eye. During the following 7 months he has unsatisfactory response to topical corticosteroid and mydriatic, prednisone, sulfasalazine and adalimumab. Dexamethasone intravitreal implant is subsequently performed as compassionate treatment in his RE and a month later in his LE with decreasing systemic prednisone dose. At 5 months follow-up BCVA is 0.16 RE and 1.0 LE without anterior uveitis nor CME. He presents RE relapse after 21 weeks and LE relapse after 24 weeks. We indicate the second dose of Ozurdex[®] in both eyes and increase the dose of systemic prednisone.

Discussion: Despite the development of new immunomodulatory therapies, steroids are still the gold standard for treatment of non-infectious uveitis. Ozurdex[®] allows long-term local treatment, decreases systemic corticosteroid dose and avoidance of multiple injections or systemic corticosteroid therapy side effects. This report proves good functional and anatomical results after 5 months after a new therapeutic local approach with Ozurdex[®] in a case of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis and CME.

KeyWords: Intravitreal dexamethasone implant, macular edema, anterior uveitis, spondyloarthropathy.

INTRODUCCIÓN

La uveítis es una enfermedad ocular inflamatoria y una de las causas más importantes de ceguera legal en pacientes jóvenes, afectando marcadamente su vida laboral. Una de sus posibles complicaciones es la afectación del polo posterior con presentación de edema macular inflamatorio, siendo ésta la causa más frecuente de pérdida visual en estos casos (1,2).

La UA frecuentemente se asocia con la presencia del haplotipo HLA-B27 y este a su vez con varias enfermedades inflamatorias sistémicas. Es importante el abordaje multidisciplinar para tratar la enfermedad y prevenir recurrencias de la inflamación, que pueden llevar a pérdida de visión no recuperable.

El tratamiento clásico consiste en corticoterapia, aunque no siempre se logra un control satisfactorio de la enfermedad siendo necesario el uso de IMT como ahorradores de corticoides. En casos refractarios a dicha terapéutica podría estar indicado el implante de dexametasona, una nueva alternativa local muy prometedora en el control de la actividad inflamatoria.

CASO CLÍNICO

Varón de 42 años remitido por presentar cuadro de UA alternante y recurrente HLA-B27 positivo de 26 años de evolución, asociada a EA, con una media de 2 brotes al año. Desarrolló cataratas a los 7 años del diagnóstico y se realizó facoemulsificación e implante de lente intraocular en AO. Como antecedente personal destaca OD ambliope. Fue tratado con ciclosporina, metotrexato e infliximab sin mejoría ocular significativa.

En el momento en que fue derivado por su reumatólogo a la unidad de uveítis presentaba en ambos ojos una MAVC de cd, precipitados queráticos finos, Tyndall 2+ y edema macular. La OCT reveló EMC de 864 μm en el OD y de 643 μm en el OI. Durante los 7 meses posteriores recibió tratamiento con corticoides y midriáticos tópicos, prednisona, sulfasalazina y adalimumab, presentando respuesta incompleta con fluctuación importante de MAVC y EMC. Dada la inflamación persistente se indicó como tratamiento compasivo el implante intravítreo de dexametasona en el OD y un mes más tarde en el OI.

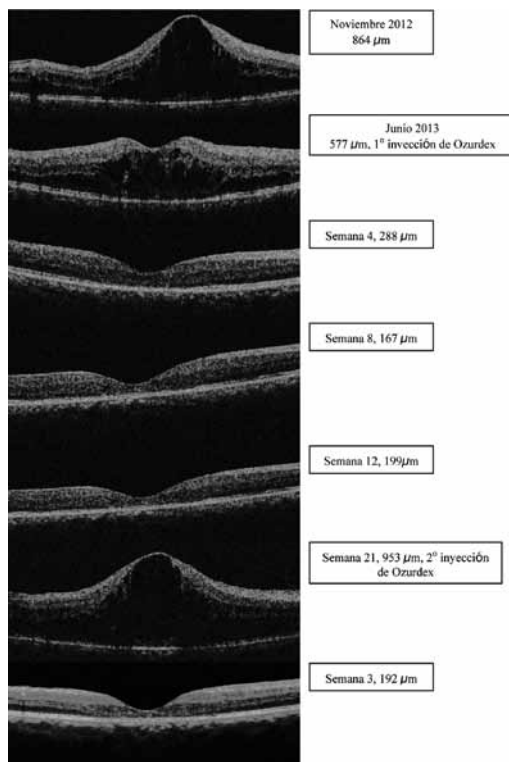


Fig. 1: Evolución de EMC en OD.

Después de la primera inyección en el OD la MAVC mejoró a 0,16 en la semana 8, manteniéndose hasta la semana 20. No se detectó EMC desde la semana 4 hasta la semana 21, cuando se indicó la segunda inyección por reaparición de EMC de 953 μm y descenso de MAVC a cd. Tras ésta la MAVC mejoró a

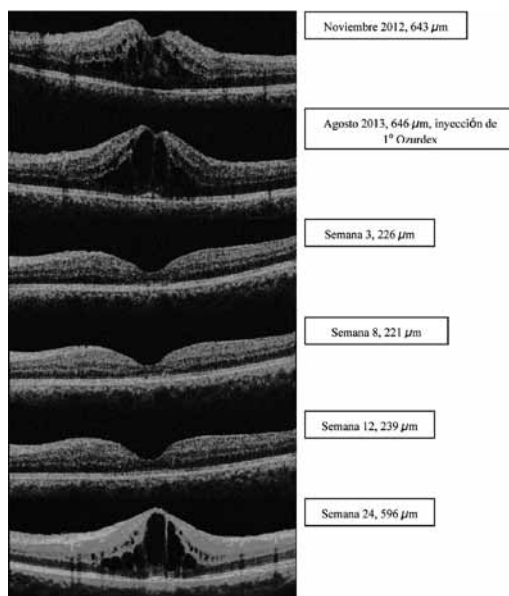


Fig. 2: Evolución de EMC en OI.

0,125 a los 3 días y desapareció el EMC en la semana 3.

Tras la primera inyección en el OI la MAVC mejoró hasta 1.0 en 4 semanas, manteniéndose hasta la semana 24. No se detectó EMC desde la semana 3 hasta la semana 24, cuando se indicó la segunda inyección por aparición de EMC de 596 μm y descenso de MAVC a 0,32.

Dada la buena evolución tras la primera inyección se suspendió sulfasalazina y se redujo la dosis de prednisona, encontrándose en la actualidad con adalimumab y sin corticoterapia sistémica. A lo largo de este periodo la presión intraocular se ha mantenido normal y no se ha producido ninguna complicación o efecto adverso.

DISCUSIÓN

Las características típicas de la presentación de nuestro caso son la asociación de UA con HLA-B27 y sus varias recurrencias en un varón con EA. Por otro lado las características atípicas fueron el debut a la edad de 16 años, el EMC y la bilateralidad. Nuestro paciente con UA no infecciosa y con sintomatología general de EA, recibió el implante de dexametasona como tratamiento de uso compasivo con el objetivo de disminuir la persistente inflamación en polo posterior y reducir las altas dosis de corticoides sistémicos e IMT.

Un análisis de varias series de casos de UA HLA-B27 demuestra que un 10% de los pacientes sufrirán ceguera legal, un 49-84% se asocia con enfermedad sistémica, un 51.7% con espondiloartropatía y un 45% de ellos con EA. Predomina el sexo masculino (relación 2,5:1), la edad media de debut es de 36 años y los casos unilaterales se presentan con una frecuencia 1,6 veces mayor que los bilaterales. En el 98,2% se asocia con HLA-B27, que también es factor de riesgo de recurrencia, ocurriendo 0,6-3,3 veces al año. Una complicación poco frecuente de polo posterior es el edema macular, que puede aparecer en 6-31% y es 5 veces más frecuente en casos con HLA-B27 positivo (2-5).

La finalidad del tratamiento de las uveítis es el control de inflamación, la prevención de las recurrencias y de la pérdida de visión. La primera línea de tratamiento de las uveítis no infecciosas son los corticoides, dada su rapi-

dez de acción y fuerte potencia antiinflamatoria. En el segundo escalón terapéutico se sitúa la IMT, que permite a largo plazo bajar la dosis de corticoides evitando sus múltiples efectos secundarios, pero que por otro lado conlleva sus propios efectos adversos.

En casos de insuficiente control de la inflamación intraocular y edema macular uveítico recurrente a pesar de diferentes terapias sistémicas se obtienen buenos resultados con efecto sinérgico aplicando corticoides locales (6). Es una buena arma adyuvante en casos asimétricos donde podemos actuar localmente en lugar de modificar o subir la dosis de IMT.

El acetato de fluocinolona fue el primer implante intravítreo aprobado para el tratamiento de uveítis posteriores no infecciosas. Posteriormente se ha observado que los casos refractarios a los corticoides periorbitales, acetato de triamcinolona o anti-VEGF intravítreo, pueden mostrar una buena respuesta al implante de dexametasona (7-9). Recientemente se han comparado los dos implantes intravítreos de fluocinolona y dexametasona concluyendo que su efecto es comparable según la prevención de las recurrencias, disminución de la inflamación y ganancia de MAVC, aunque difieren en sus propiopersecutivos secundarios (10).

Las ventajas del implante intravítreo de dexametasona son su rapidez de acción por la cercanía de la macula, su fuerte potencia antiinflamatoria y su aceptable perfil de seguridad. Permite reducir la dosis de corticoides e IMT, evitando sus efectos secundarios (6,7).

Ozurdex® puede jugar un papel importante en las UA. Se ha demostrado en un modelo animal de UA infecciosa buen control de la actividad inflamatoria en el polo anterior tras una inyección. Se demostró que al situarlo en la cavidad vítrea los niveles terapéuticos en el iris y cuerpo ciliar se mantienen hasta un mes después (11).

El edema macular, independientemente de la patología de base, tiene un importante componente inflamatorio. Este hecho explica los buenos resultados de tratamiento con Ozurdex® en uveítis intermedia y posterior no infecciosas, retinopatía diabética, oclusión de vena retiniana o síndrome Irvine-Gass (12).

Analizando la farmacocinética y la farmacodinámica se observa que la concentración máxima de dexametasona intravítrea se obtiene en 2-3 meses tras la inyección y después



Fig. 3: Radiografía de pelvis con anquilosis de articulaciones sacroiliacas y coxofemorales.

se objetiva una disminución constante hasta el sexto mes (13). Estos datos pueden sugerir que los pacientes precisan un seguimiento más estrecho a partir de tercer mes tras la inyección para diagnosticar posibles recidivas.

Según varias series de casos la MAVC tras el implante mejora significativamente (al menos 2 líneas) a las 8 semanas en el 29% de los casos, a las 12 semanas en el 35-53,8%, a las 24 semanas en el 29,4% y a las 26 semanas en el 38% (7,9,12,14,15).

En el estudio Geneva, que analizaba la seguridad y la eficacia del implante de dexametasona en los casos de EMC y oclusión de vena retiniana, se objetiva una respuesta al tratamiento mantenida hasta 6 meses (16). En una serie de casos de uveítis no infecciosa se ha visto la necesidad de una segunda inyección a las 52 semanas de la primera (10). El estudio HURON, que analizaba la seguridad y la eficacia del implante de dexametasona en los casos de uveítis intermedia o posterior no infecciosa reporta que en un 22% de los casos se necesita medicación de rescate a las 26 semanas (17).

El caso clínico que presentamos tiene especial interés por el hecho de que no existe apenas evidencia científica sobre el manejo de EMC en UA HLA-B27 y EA con terapias alternativas. Tan solo existe un caso publica-



Fig. 4: Polo anterior de AO.

do sobre la aplicación del implante de dexametasona como uso compasivo con esta indicación (18).

En nuestro caso, la inducción de la remisión fue más rápida pero menos mantenida en el tiempo que en los casos descritos por otros autores, siendo necesaria una segunda inyección del implante más precoz. Resalta la posibilidad de una disminución rápida de la dosis de las terapias sistémicas, dado el control de la inflamación mediante la terapia local.

CONCLUSIONES

El implante de dexametasona intravítreo permitió obtener buenos resultados tanto a nivel anatómico como a nivel funcional a los 5 meses en un caso de UA HLA B27 positivo asociado a EA y EMC persistente.

Serán necesarios estudios que establezcan la indicación de Ozurdex[®], la frecuencia de las inyecciones consecutivas, su perfil de seguridad y su eficacia en casos de UA con compromiso macular.

BIBLIOGRAFÍA

- Emerging drugs for uveitis. Larson T, Nussenblatt RB, Sen HN. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2011; 16: 309-322.
- Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. *Br J Ophthalmol* 80: 332-6, 1996.
- Clinical analysis of 240 patients with HLA-B27-associated acute anterior uveitis. Zheng MQ, Wang YQ, Lu XY, Wang YL, Mao LP, Gu YF, Chen PF. *Eye Sci*. 2012 Dec; 27(4): 169-72.
- Acute anterior uveitis and HLA-B27. Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. *Surv Ophthalmol*. 2005 Jul-Aug; 50(4): 364-88.
- Outcomes in anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype. Power WJ, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS. *Ophthalmology* 105: 1646-51, 1998.
- Dexamethasone Intravitreal Implant: An Effective Adjunctive Treatment for Recalcitrant Noninfectious Uveitis. E. Miserocchi G. Modorati M.R. Pastore F. Bandello. *Ophthalmologica* 2012; 228(4): 229-33.
- Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of noninfectious uveitis. Rebecca S Hunter, Ann-Marie Lobo. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5: 1613-1621.
- Fluocinolone acetonide intravitreal sustained release device – a new addition to the armamentarium of uveitic management. Brumm MV, Nguyen QD. *Int J Nanomedicine*. 2007; 2(1): 55-64.
- Dexamethasone intravitreal implant for treatment of uveitic persistent cystoid macular edema in vitrectomized patients. Adán A, Pelegrín L, Rey A, Llorenç V, Mesquida M, Molins B, Ríos J, Keller J. *Retina*. 2013 Jul-Aug; 33(7): 1435-40.
- A comparison between the fluocinolone acetonide (Retisert) and dexamethasone (Ozurdex) intravitreal implants in uveitis. Arcinue CA, Cerrón OM, Foster CS. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013 Jun; 29(5): 501-7.
- Treatment of Experimental Anterior and Intermediate Uveitis by a Dexamethasone Intravitreal Implant. Corine R. Ghosn, Yong Li, Werhner C. Orilla, Ton Lin, Larry Wheeler, James A. Burke, Michael R. Robinson, Scott M. Whitcup. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 May 2; 52(6): 2917-23.
- Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125(3): 309-317.
- Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(1): 80-86.
- Dexamethasone posterior segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, et al. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147(6): 1048-1054.
- Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. *Ophthalmology*. 2010; 117(6): 1134-1146.
- Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; OZURDEX GENEVA Study Group. *Ophthalmology*. 2010 Jun; 117(6): 1134-1146.e3.
- Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, Li XY, Cui H, Whitcup SM; Ozurdex HURON Study Group. *Arch Ophthalmol*. 2011 May; 129(5): 545-53.
- Dexamethasone intravitreal implant in the silicone oil-filled eye for the treatment for recurrent macular oedema associated with ankylosing spondylitis: a case report. Jee T, Kim, Young H, Yoon, Dong H, Lee, Soo G, Joe, June-G. *Ki-mActa Ophthalmol*. 2013 Jun; 91(4): e331-2.