



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Artículo especial

Recomendaciones SER sobre el tratamiento de la uveítis



Emma Beltrán Catalán^{a,1}, Noé Brito García^{b,*,1}, Esperanza Pato Cour^c,
Santiago Muñoz Fernández^d, Alejandro Gómez Gómez^e, David Díaz Valle^f,
Marisa Hernández Garfella^g, Félix Manuel Francisco Hernández^h, M. del Mar Trujillo Martínⁱ,
Lucía Silva Fernández^j, Gemma Villanueva^k, Julio Suárez Cuba^l y Ricardo Blanco^m

^a Servicio de Reumatología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^d Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Infanta Sofía, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

^e Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^f Unidad de Inflamación Ocular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^g Servicio de Oftalmología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^h Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

ⁱ Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

^j Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca, España

^k Cochrane Collaboration UK, Londres, Reino Unido

^l Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, España

^m Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de marzo de 2023

Aceptado el 12 de julio de 2023

On-line el 13 de septiembre de 2023

Palabras clave:

Uveítis
Panuveítis
Uveítis intermedia
Edema macular
GRADE

R E S U M E N

Objetivo: Elaborar recomendaciones basadas en la evidencia disponible y el consenso de expertos para el manejo terapéutico de los pacientes con uveítis no infecciosas, no neoplásicas y no asociadas a enfermedad desmielinizante.

Métodos: Se identificaron preguntas clínicas de investigación relevantes para el objetivo del documento, reformuladas en formato PICO (paciente, intervención, comparación, *outcome* o desenlace) por un panel de expertos seleccionados en base a su experiencia en el área. Se realizó una revisión sistemática de la evidencia, graduándose de acuerdo a los criterios *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE). Subsecuentemente, se formularon las recomendaciones.

Resultados: Se seleccionaron tres preguntas PICO, referentes a uveítis anteriores, no anteriores y complicadas con edema macular. Se formularon un total de 19 recomendaciones con base en la evidencia encontrada y/o en el consenso de expertos.

Conclusiones: Se presenta el primer documento oficial de la Sociedad Española de Reumatología de recomendaciones para el tratamiento de las uveítis. Pueden aplicarse directamente al sistema sanitario español como herramienta de ayuda y homogenización terapéutica.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

SER recommendations for the treatment of uveitis

A B S T R A C T

Objective: To develop evidence-based expert-consensus recommendations for the management of non-infectious, non-neoplastic, non-demyelinating disease associated uveitis.

Methods: Clinical research questions relevant to the objective of the document were identified, and reformulated into PICO format (patient, intervention, comparison, outcome) by a panel of experts selected based on their experience in the field. A systematic review of the available evidence was conducted, and evidence was graded according to GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) criteria. Subsequently, recommendations were developed.

Keywords:

Uveitis
Panuveitis
Intermediate uveitis
Macular oedema
GRADE

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: noebrit@gmail.com (N. Brito García).

¹ Los dos primeros autores han contribuido por igual al manuscrito.

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2023.07.002>

1699-258X/© 2023 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Results: Three PICO questions were constructed referring to uveitis anterior, non-anterior and complicated with macular edema. A total of 19 recommendations were formulated, based on the evidence found and/or expert consensus.

Conclusions: Here we present the first official recommendations of the Spanish Society of Rheumatology for the treatment of non-infectious and non-demyelinating disease associated uveitis. They can be directly applied to the Spanish healthcare system as a tool for assistance and therapeutic homogenisation.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La uveítis es una forma de inflamación intraocular que afecta a la capa media del tejido del globo ocular denominada úvea. Habitualmente, en las uveítis el proceso inflamatorio se inicia en el tracto uveal; sin embargo, las estructuras adyacentes como el vítreo, la papila o la retina también pueden verse afectadas. En la mitad de los casos su origen es desconocido o no clasificado, y se estima que en una tercera parte de los pacientes la uveítis se produce por una enfermedad reumática, entre las que se encuentran la artritis idiopática juvenil, el grupo de las espondiloartritis, la enfermedad de Behçet, algunas vasculitis sistémicas y la sarcoidosis, entre otras. La incidencia de la uveítis es de 52 casos por 100.000 habitantes/año y la prevalencia es de 70 casos por 100.000 habitantes/año en los países desarrollados¹⁻³, donde actualmente supone la tercera causa de ceguera en población en edad laboral, aunque al mismo tiempo sigue siendo una entidad bastante desconocida entre la población general.

La clasificación más utilizada se basa en la localización anatómica en la que predomina la inflamación. La estableció el International Uveitis Study Group en 1987⁴, y las divide en anteriores (UA) cuando afectan al iris o a la porción anterior del cuerpo ciliar (iritis o iridociclitis), intermedias (UI) cuando afectan a la pars plana (*pars planitis*) y posteriores (UP) cuando afectan a la coroides o a la retina (coroiditis, coriorretinitis, vasculitis retiniana). Además, hablamos de panuveítis cuando afectan a la totalidad de la úvea. Otra clasificación de las uveítis endógenas se basa en su etiología; a este respecto, podemos distinguir cuatro grandes grupos de uveítis: uveítis infecciosas, uveítis no infecciosas puramente oftalmológicas (uveítis idiopáticas y síndromes oftalmológicos específicos), uveítis asociadas a enfermedades inmunomediadas y síndromes de enmascaramiento (procesos no inflamatorios, en su mayoría neoplásicos, que pueden simular una uveítis).

La Sociedad Española de Reumatología (SER) ha elaborado una serie de recomendaciones basadas en la evidencia disponible y el consenso de expertos para el manejo terapéutico de los pacientes con uveítis no infecciosas, no neoplásicas y no asociadas a enfermedad desmielinizante, que faciliten el mejor conocimiento del problema y la reducción de la variabilidad injustificada de todos los especialistas implicados.

Métodos

En el desarrollo de estas recomendaciones se ha utilizado una síntesis de la evidencia científica y técnicas de consenso que recogen el acuerdo de expertos en base a la evidencia disponible y a su experiencia clínica. El proceso para el desarrollo de las recomendaciones ha sido el siguiente:

Creación del grupo de trabajo. Se constituyó un grupo de trabajo interdisciplinar formado por cinco reumatólogos elegidos por convocatoria pública entre los socios de la SER y dos médicos oftalmólogos, con amplia experiencia en la patología. La coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos se realizó, respectivamente, por dos reumatólogos como investigadores principales (IP) y un

especialista en metodología de la Unidad de Investigación de la SER. El conjunto formó el grupo elaborador de las recomendaciones (GE).

Identificación de las áreas clave. Se definieron los contenidos y los aspectos clave del documento, planteándose las preguntas clínicas de investigación con más impacto en la práctica clínica. Las preguntas se reformularon en formato paciente, intervención, comparación, *outcome* o desenlace (PICO).

Búsqueda bibliográfica. Se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en las bases de datos PubMed (MEDLINE), EMBASE (Elsevier) y Cochrane Library (Wiley Online) hasta enero de 2021. Se completó el proceso con una búsqueda manual en las referencias de los estudios identificados, así como otras referencias que los revisores y expertos consideraron de interés. Se consideraron artículos completos publicados en revistas científicas indexadas.

Análisis y síntesis de la evidencia científica. Se llevaron a cabo las revisiones sistemáticas de la evidencia científica disponible. La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE)⁵. El sistema GRADE requiere que se clasifique la importancia de las medidas de resultado o desenlaces para una pregunta clínica determinada de acuerdo a qué relevantes son estos para tomar una decisión. Los desenlaces se clasifican como críticos; importantes, pero no críticos; o no importantes para la toma de decisión. En este caso, esta clasificación de los desenlaces fue tomada por consenso por el panel de expertos responsable de la elaboración del presente documento. Considerando una combinación de componentes (diseño de los estudios, riesgo de sesgo, inconsistencia, direccionalidad, imprecisión y probabilidad de sesgo de publicación), la calidad de la evidencia para cada desenlace crítico o importante fue clasificada y definida como alta (muy poco probable que nuevos estudios cambien la estimación), moderada (es probable que nuevos estudios cambien la confianza que tenemos en el resultado), baja (es muy probable que nuevos estudios tengan impacto en la confianza que tenemos en el resultado y puedan modificarlo) y muy baja (cualquier resultado estimado es muy dudoso). Los desenlaces considerados en cada pregunta y su importancia se pueden consultar en el **Anexo II** (sección f de cada grupo de fármacos en cada pregunta).

Formulación de recomendaciones. Finalizada la lectura crítica y la síntesis, el GE procedió a la formulación de recomendaciones específicas basadas en la evidencia científica. Esta formulación se ha basado en la «evaluación formal» o «juicio razonado», resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas y teniendo en cuenta la calidad o la certeza de la evidencia científica identificada, los valores y las preferencias de los pacientes, el balance entre efectos deseables e indeseables de las intervenciones, y aspectos como la equidad, la aceptabilidad y la factibilidad de la implementación de las mismas, siguiendo la metodología GRADE⁵. Para ello se usaron marcos de trabajo que asisten en el proceso de pasar de la evidencia a las recomendaciones (*Evidence to Decision*), disponibles en el **Anexo II**. Al finalizar este proceso, se determinó la fuerza (débil o fuerte) y la dirección (a favor o en contra) de las recomendaciones, con dife-

Tabla 1
Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE

Recomendación	Pacientes	Clínicos	Gestores / Planificadores
Fuerte	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Débil o condicional	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el/la médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

Fuente: Atkins et al.⁵.

rentes implicaciones para los diferentes usuarios de las mismas (tabla 1).

Además, el GE consideró que existían algunos aspectos importantes sobre los que era necesario hacer énfasis pero que no contaban con evidencia científica de calidad que los apoyara. Estos casos suelen estar relacionados con aspectos del tratamiento considerados buena práctica clínica que habitualmente no se cuestionarían. Estos aspectos se valoraron como puntos o recomendaciones de buena práctica clínica (BPC).

Revisión externa y exposición pública. El borrador del documento fue enviado a profesionales seleccionados por su conocimiento sobre la uveítis, para realizar una revisión externa independiente con el objetivo de aumentar la validez externa del documento y asegurar la exactitud de las recomendaciones, y posteriormente se abrió un periodo de exposición pública del documento a los socios miembros de la SER y distintos grupos potencialmente interesados (sociedades científicas, industria...), con objeto de recoger su valoración y su argumentación científica de las recomendaciones.

Preguntas clínicas de investigación

Las recomendaciones abordan tres cuestiones clínicas:

1. En pacientes con uveítis anteriores, no infecciosas, no neoplásicas no asociadas a enfermedad desmielinizante, ¿cuáles son la eficacia y la seguridad de los tratamientos farmacológicos?
2. En pacientes con uveítis no anteriores, no infecciosas, no neoplásicas, no asociadas a enfermedad desmielinizante, ¿cuáles son la eficacia y la seguridad de los tratamientos farmacológicos?
3. En pacientes con edema macular uveítico no infeccioso, ¿cuáles son la eficacia y la seguridad de los tratamientos farmacológicos?

Consideraciones generales previas

Las presentes recomendaciones van dirigidas a reumatólogos y a otros especialistas implicados en el manejo terapéutico de los pacientes con UA y no anteriores, no infecciosas, no neoplásicas y no asociadas a enfermedad desmielinizante, así como del edema macular (EM) uveítico (EMU) no infeccioso. El tratamiento en estos casos es muy variado y depende a su vez del patrón clínico, de la etiología, de la gravedad y de factores pronósticos de la uveítis. El diagnóstico y el tratamiento de las uveítis y de su patología asociada, cuando la hay, son un trabajo que habitualmente se lleva a cabo de manera multidisciplinar, con varios especialistas implicados en el proceso. La terapéutica de las uveítis incluye desde el tratamiento tópico y las inyecciones peri o intraoculares hasta el tratamiento sistémico con corticoides y fármacos inmunomoduladores sintéticos convencionales, sintéticos dirigidos y biológicos. La existencia en el momento actual de guías, recomendaciones de expertos o documentos de posicionamiento terapéutico específicas para este tipo de patologías tan heterogéneas es escasa y poco

unificada⁶⁻⁸. Todo lo expuesto previamente hace necesaria la revisión y la síntesis de la evidencia disponible en ese ámbito y la elaboración de un documento de recomendaciones basado en esta evidencia, para reducir la variabilidad y mejorar el manejo terapéutico y el pronóstico de los pacientes con uveítis no infecciosas, no neoplásicas, no asociadas a enfermedad desmielinizante y EMU no infeccioso.

Marcadores de gravedad

En este documento se consideran marcadores de gravedad de la enfermedad la presencia de empeoramiento de la función visual, la enfermedad bilateral, la opacidad vítrea, la enfermedad macular o del nervio óptico, la inflamación vascular retiniana, el EM, el desprendimiento exudativo o las complicaciones estructurales que amenacen la visión, así como que se trate de una enfermedad recurrente o crónica, y, en algunos casos, que exista una enfermedad sistémica asociada⁹.

Consideraciones sobre algunos grupos terapéuticos

La elevación de especies reactivas de aldehído (RASP) potencia una serie de reacciones proinflamatorias involucradas en diferentes procesos inflamatorios oculares, entre los que se encuentra la UA¹⁰. Así, RASP podría representar una diana potencial en el tratamiento de estas entidades. En este grupo de fármacos se encuentra reproxalap, un novedoso inhibidor de RASP para el tratamiento de diferentes procesos oculares como la UA no infecciosa, la conjuntivitis alérgica y el ojo seco, pero no existe experiencia de uso en España y no está avalado por evidencia de calidad, por lo que no ha sido considerado para su inclusión en estas recomendaciones.

Resultados

Se han formulado un total de 19 recomendaciones (tabla 2), divididas en tres áreas que corresponden a tres preguntas clínicas. Si se desea información adicional sobre los apartados que se describen a continuación, puede consultarse el material suplementario (Anexo II).

Uveítis anterior

En pacientes con uveítis anterior, no infecciosa, no neoplásica, no asociadas a enfermedad desmielinizante, ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos disponibles?

La UA se define como un proceso inflamatorio intraocular en el que la reacción inflamatoria se localiza de forma predominante en la cámara anterior (CA) del ojo⁴. Es el subtipo anatómico de uveítis más frecuente en la práctica clínica. Se estima que supone el 60% del total de casos de uveítis en centros terciarios de referencia y hasta el 90% del total de casos atendidos en centros primarios¹¹.

Tabla 2
Recomendaciones SER sobre el tratamiento de la uveítis

	Fuerza de la recomendación
Recomendaciones Uveítis Anteriores	
<i>Recomendación 1.</i> En la uveítis anterior se recomienda el uso de corticoides tópicos como primera opción de tratamiento, y en primera línea prednisolona	Fuerte a favor
<ul style="list-style-type: none"> En pacientes con UA en los que existe daño concomitante en la superficie ocular se podría valorar el uso de corticoides tópicos sin conservantes y sin fosfatos <p><i>*En nuestro medio se emplea de forma indistinta la prednisolona o la dexametasona tópica como tratamiento de primera línea en casos de UA</i></p> <p><i>**Si bien existen otros corticoides como el difluprednato y el loteprednol, que han mostrado eficacia y podrían constituir una alternativa a la prednisolona en determinados casos, no están disponibles para su uso en nuestro contexto</i></p>	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 2.</i> A pesar de que con la evidencia disponible no es posible realizar una recomendación a favor o en contra del tratamiento generalizado con antiinflamatorios no esteroideos para la uveítis anterior, el grupo elaborador sugiere el uso tópico de estos fármacos como ahorradores de corticoides y/o para prevención de recurrencias en casos seleccionados de uveítis anterior de curso crónico como la uveítis heterocrómica de Fuchs y como medida coadyuvante en el tratamiento del edema macular uveítico	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 3.</i> En pacientes con uveítis anterior recurrente, especialmente si está asociada a espondiloartritis, se sugiere el uso de sulfasalazina	Débil a favor
<i>Recomendación 4.</i> El grupo elaborador sugiere que en pacientes con uveítis anterior crónica o recurrente (idiopática, asociada a espondiloartritis o a otras enfermedades sistémicas) se use metotrexato como alternativa a la sulfasalazina	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 5.</i> En pacientes con uveítis anterior refractaria o recurrente se recomienda el uso de adalimumab en aquellos pacientes en los que hayan fracasado las terapias convencionales	Débil a favor
<i>Recomendación 6.</i> En pacientes con uveítis anterior refractaria o recurrente también se podrían utilizar otros anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF α , como certolizumab, golimumab o infliximab	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 7.</i> El grupo elaborador no recomienda el uso de etanercept ni de fármacos anti-IL17A para el tratamiento de las uveítis anteriores	Buena práctica clínica
Recomendaciones Uveítis No Anteriores	
<i>Recomendación 8.</i> En uveítis no anteriores, no infecciosas, no neoplásicas, no asociadas a enfermedad desmielinizante (NANIND), se recomiendan corticoides sistémicos para controlar la inflamación aguda, principalmente cuando existe riesgo de pérdida de visión y en casos de afectación bilateral	Fuerte a favor
<ul style="list-style-type: none"> En caso de uveítis NANIND graves y bilaterales se sugiere valorar el uso de dosis altas de corticoides y de la vía de administración intravenosa En caso de iniciar corticoides sistémicos, se sugiere valorar la dosis eficaz más baja posible para alcanzar el control de la inflamación y, una vez alcanzado, iniciar un descenso gradual de la dosis con monitorización estrecha tanto de la actividad de la uveítis como de los posibles eventos adversos del fármaco Como terapia previa, o al iniciar inmunomoduladores sintéticos o biológicos si fueran precisos, se puede valorar utilizar corticoides sistémicos por su efecto rápido En episodios agudos de uveítis NANIND, principalmente unilaterales, se sugiere valorar el uso de inyecciones perioculares empleando el método de inyección que más confianza le genere al especialista dependiendo de su experiencia En casos de uveítis NANIND graves o refractarias a inyecciones perioculares, se recomienda el uso de implantes de liberación sostenida de corticoides, tanto de dexametasona como de acetónido de fluocinolona, especialmente en aquellos casos en los que se trate de una enfermedad limitada al ojo y con afectación unilateral En pacientes ancianos o con patologías concomitantes que desaconsejen o contraindiquen el uso de fármacos inmunomoduladores sintéticos convencionales o biológicos se sugiere valorar el uso de implantes de liberación sostenida de corticoides (dexametasona y acetónido de fluocinolona) No se sugiere el uso de inyecciones intravítreas de corticoide distintas de los implantes, dado que existen alternativas más eficaces y seguras 	Buena práctica clínica
	Buena práctica clínica
	Buena práctica clínica
	Fuerte a favor
<i>Recomendación 9.</i> En uveítis no anteriores, no infecciosas, no neoplásicas, no asociadas a enfermedad desmielinizante (NANIND) moderadas o graves de curso crónico se recomienda el uso de inmunomoduladores sintéticos convencionales para controlar la inflamación a largo plazo y/o como ahorradores de corticoides	Fuerte a favor
<ul style="list-style-type: none"> Los inmunomoduladores sintéticos convencionales que se recomiendan son micofenolato (micofenolato mofetilo y sódico), ciclosporina, metotrexato, tacrolimus, azatioprina y ciclofosfamida, en este último caso en pacientes refractarios a otros tratamientos o si su indicación depende de otro tipo de afectación extraocular No existen datos que apoyen la utilización de un inmunomodulador sintético convencional sobre otro, por lo que la elección dependerá de las características del paciente, de la enfermedad sistémica de base, de la tolerancia al fármaco y de la experiencia de uso y la disponibilidad del mismo Se puede valorar la combinación de inmunomoduladores sintéticos convencionales en casos en los que no se alcance un control adecuado en monoterapia, así como su asociación con inmunomoduladores biológicos 	Débil a favor
<i>Recomendación 10.</i> Para el tratamiento de los pacientes con uveítis NANIND graves o refractarias se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF α , especialmente adalimumab	Buena práctica clínica
<ul style="list-style-type: none"> Infliximab, golimumab, certolizumab, tocilizumab y rituximab pueden ser alternativas a adalimumab en caso de que se considere necesario Se sugiere, no utilizar etanercept para el tratamiento de las uveítis NANIND 	Buena práctica clínica
<i>Recomendación 11.</i> El GE no recomienda el uso de secukinumab para el tratamiento de las uveítis NANIND	Fuerte a favor
<i>Recomendación 12.</i> Ante la falta de evidencia al respecto, en pacientes con uveítis NANIND no se recomienda la vía intravítrea para la administración de fármacos biológicos	Débil en contra
	Buena práctica clínica
Recomendaciones Edema Macular Uveítico	
<i>Recomendación 13.</i> En el edema macular uveítico se sugiere utilizar corticoides sistémicos y, si se administran de forma local, usar la vía periocular o implantes de dexametasona o de fluocinolona	Fuerte a favor
<ul style="list-style-type: none"> No se sugiere utilizar triamcinolona intravítrea, dado que está fuera de indicación y existen alternativas eficaces, como los implantes de dexametasona y fluocinolona En cuanto a los métodos de inyección periocular, se sugiere utilizar el que más confianza le genere al especialista dependiendo de su experiencia, puesto que no se ha observado diferencia en su eficacia y su seguridad 	Débil en contra
	Buena práctica clínica

Tabla 2 (continuación)

	Fuerza de la recomendación
Recomendación 14. En pacientes con edema macular uveítico leve la utilización de acetazolamida se recomienda como una opción terapéutica para tratamiento de inicio y a corto plazo	Buena práctica clínica
Recomendación 15. No existe evidencia suficiente para recomendar metotrexato, micofenolato o ciclosporina A, tacrolimus o azatioprina para el tratamiento del edema macular uveítico; sin embargo, se sugieren como opción terapéutica en casos refractarios o como ahorradores de corticoides	Buena práctica clínica
Recomendación 16. En pacientes con edema macular uveítico leve se sugiere la utilización de antiinflamatorios no esteroideos como una de las opciones terapéuticas coadyuvantes. *Si bien los resultados en la evidencia sobre la eficacia de la indometacina tópica indican que podría tener cierta eficacia limitada en la resolución del edema macular uveítico, no está disponible para su uso en nuestro contexto	Buena práctica clínica
Recomendación 17. Se sugiere el uso de fármacos anti-VEGF intravítreos para el edema macular uveítico cuando exista una contraindicación para administrar corticoides	Buena práctica clínica
Recomendación 18. En pacientes con edema macular uveítico se sugiere el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF α , y más en concreto adalimumab, en base a los buenos resultados que existen en la práctica clínica	Buena práctica clínica
Recomendación 19. El grupo elaborador considera que la baja calidad de la evidencia disponible no permite hacer una recomendación sobre rituximab, sarilumab o fármacos citotóxicos en pacientes con edema macular uveítico. Si el edema macular uveítico es refractario: • Se sugiere utilizar tocilizumab, o también considerar el uso de interferón alfa dependiendo de la experiencia de manejo del fármaco dada la mayor presencia de eventos adversos y la dificultad de acceso al mismo	Buena práctica clínica

Diferentes estudios muestran cifras de prevalencia de UA entre 54,5 y 81,7 por 100.000 personas^{12,13}. En cuanto a los grupos de edad, se estima que la UA supone el 81% del total de casos de uveítis en adultos y el 75% de los casos pediátricos¹³.

Corticoides

Recomendación 1. En pacientes con uveítis anterior, se recomienda el uso de corticoides tópicos como primera opción de tratamiento, y en primera línea prednisolona. (Recomendación fuerte a favor.)

- En pacientes con UA en los que existe daño concomitante en la superficie ocular se recomienda el uso de corticoides tópicos sin conservantes y sin fosfatos. (Recomendación de BPC.)

* En nuestro medio se emplea de forma indistinta la prednisolona o la dexametasona tópica como tratamiento de primera línea en casos de UA. (Recomendación de BPC.)

** Si bien existen otros corticoides, como el difluprednato y el loteprednol, que han mostrado eficacia y podrían constituir una alternativa a la prednisolona en determinados casos, no están disponibles para su uso en nuestro contexto.

Consideraciones clínicas relevantes

- La presentación de la prednisolona en acetato hace innecesario el uso de medidas para aumentar la permeabilidad epitelial tales como el uso de aplicadores o la iontoforesis para los tratamientos de la UA.

El tratamiento de primera línea de un brote agudo de UA consiste en la administración tópica de glucocorticoides y midriáticos, lo cual está avalado por numerosas publicaciones, así como por la práctica clínica y las recomendaciones de expertos de diferentes sociedades científicas^{7,14}. Los corticoides tópicos son el estándar de tratamiento de la UA desde 1950, aunque las evidencias publicadas que avalan su eficacia son escasas. Sus efectos adversos (EA) son ampliamente conocidos e incluyen irritación local, hiperemia y visión borrosa, y a medio-largo plazo pueden favorecer el desarrollo de hipertensión ocular, cataratas y favorecer la lisis del colágeno corneal, además del crecimiento de microorganismos como virus, hongos y amebas. Por todo lo anterior, y a pesar de que la evidencia de los corticoides frente a placebo proviene de ECA antiguos y de baja calidad^{15,16}, el GE recomienda su uso como primera opción de tratamiento (y en primera línea la prednisolona). Es improbable que nuevos estudios que realizaran esta comparación fueran

éticamente aceptables. Así mismo, a partir de la evidencia identificada y debido a su baja calidad, no es posible concluir cuál es la eficacia comparada de la rimexolona frente a la prednisolona en pacientes con UA¹⁷⁻¹⁹, lo que ha llevado al GE a no realizar ninguna recomendación sobre este fármaco. Otros corticoides tópicos, como el difluprednato, que se ha mostrado superior a la prednisolona²⁰, o el loteprednol, de eficacia parecida o ligeramente inferior, pero con menor efecto sobre la presión intraocular (PIO)²¹, podrían utilizarse como una alternativa a la prednisolona, pero no se encuentran disponibles en España. El uso de aplicador o técnicas como la iontoforesis son medidas para favorecer una mayor penetración intraocular del fármaco a través del aumento de la permeabilidad epitelial^{22,23}; sin embargo, la presentación de la prednisolona en acetato hace innecesaria esta medida. El GE, en base a su propia experiencia, considera que no es probable que haya diferencias en cuanto a la equidad en la administración de diferentes corticoides; se trata, además, de un grupo de fármacos ampliamente disponible y utilizado, por lo que no presenta nuevos problemas de aplicabilidad.

Una descripción detallada de la evidencia considerada y el proceso que ha llevado de la evidencia a las recomendaciones puede verse en el material suplementario ([Anexo 2](#)).

Antiinflamatorios no esteroideos

Recomendación 2. A pesar de que con la evidencia disponible no es posible realizar una recomendación a favor o en contra del tratamiento generalizado con antiinflamatorios no esteroideos para la uveítis anterior, el grupo elaborador sugiere el uso tópico de estos fármacos como ahorradores de corticoides y/o para prevención de recurrencias en casos seleccionados de uveítis anterior de curso crónico, como la uveítis heterocrómica de Fuchs, y como medida coadyuvante en el tratamiento del edema macular uveítico. (Recomendación de BPC.)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tienen el potencial de favorecer el ahorro en el uso concomitante de corticoides tópicos favoreciendo la reducción de sus EA asociados. Sin embargo, la calidad de la evidencia identificada en la recisión sistemática (RS) ha sido considerada baja, tratándose de ensayos antiguos^{16,24,25}, y sin que se localizaran ECA que evaluaran los AINE de reciente introducción, por lo que el GE no considera que, basada en esta evidencia, pueda hacerse una recomendación fuerte o débil que sugiera el empleo de AINE tópicos como tratamiento de las manifestaciones de la UA, y que son necesarios nuevos estudios prospectivos controlados bien diseñados. No obstante, la experiencia clínica de uso, así como algunos estudios no ECA de muy baja calidad fuera del cuerpo

de evidencia revisado²⁶⁻²⁸, indican que los nuevos AINE tópicos podrían ser de utilidad como terapia coadyuvante en el tratamiento de las manifestaciones de la UA como el EM asociado, por lo que se hace una recomendación de BPC. En base a su propio criterio, el GE considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad en el acceso a este grupo de tratamientos, y que es probable que los AINE sean aceptados por parte de los pacientes, a pesar de la posible mayor presencia de escozor frente a los corticoides, dado que es un EA leve y transitorio. No ve, asimismo, que existan barreras considerables a la implementación de los AINE tópicos. En el caso de bromfenaco y nepafenaco, que no están financiados por el sistema nacional de salud (SNS), esta prescripción puede no ser aceptada por algunos pacientes debido a su precio, sobre todo si se dan a medio plazo.

Una descripción detallada de la evidencia considerada y el proceso que ha llevado de la evidencia a las recomendaciones puede verse en el material suplementario ([Anexo 2](#)).

Inmunomoduladores sintéticos convencionales

Recomendación 3. En pacientes con uveítis anterior recurrente, especialmente si está asociada a espondiloartritis, se sugiere el uso de sulfasalazina. (Recomendación débil a favor.)

Recomendación 4. El grupo elaborador sugiere que en pacientes con uveítis anterior crónica o recurrente (idiopática, asociada a espondiloartritis o a otras enfermedades sistémicas) se use metotrexato como alternativa a la sulfasalazina. (Recomendación de BPC.)

El GE ha emitido una recomendación débil a favor del uso de sulfasalazina en pacientes con UA recurrente, con especial énfasis si se trata de pacientes con espondiloartritis, a partir de su experiencia clínica y evidencia de baja calidad identificada en la RS, que muestra un posible efecto beneficioso sobre la agudeza visual y el riesgo de ocurrencia de recidivas²⁹. Asimismo, en base a su propio criterio considera que la sulfasalazina es un fármaco de bajo coste, y que probablemente sea bien aceptado por los pacientes, dado que se trata de un tratamiento oral con pocos y tolerables EA según su experiencia clínica. Por ello, considera que la equidad se podría ver probablemente aumentada por la utilización de este inmunomodulador y que no existen problemas asociados a su implementación. En caso de necesidad de alternativa, en base a su experiencia, el GE sugiere el uso de metotrexato, y para ello ha establecido una recomendación de BPC.

Una descripción detallada de la evidencia considerada y el proceso que ha llevado de la evidencia a las recomendaciones puede verse en el material suplementario ([Anexo 2](#)).

Inmunomoduladores biológicos

Recomendación 5. En pacientes con uveítis anterior refractaria o recurrente se recomienda el uso de adalimumab en aquellos pacientes en los que hayan fracasado las terapias convencionales. (Recomendación débil a favor.)

Recomendación 6. En pacientes con uveítis anterior refractaria o recurrente también se podrían utilizar otros anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF α , como certolizumab, golimumab o infliximab. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 7. El grupo elaborador no recomienda el uso de etanercept ni de fármacos anti-IL17A para el tratamiento de las uveítis anteriores. (Recomendación de BPC.)

Sobre este grupo de fármacos, la RS identificó un solo ECA sobre adalimumab, que informa de un balance riesgo beneficio que se ha considerado probablemente favorable a la intervención y cuya calidad de la evidencia sobre los efectos es baja³⁰. El GE, teniendo en cuenta esta evidencia y su experiencia clínica, ha emitido una

recomendación débil a favor sobre el uso de adalimumab para la UA. En base a estudios no ECA de baja calidad identificados por el GE fuera del cuerpo de evidencia revisado³¹⁻³⁴, y a su propio criterio y experiencia, se han emitido dos recomendaciones de BPC, una a favor del uso de otros anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF α , como certolizumab, golimumab o infliximab, en UA refractaria o recurrente, y otra en contra del uso de etanercept y fármacos anti-IL17A para las UA en general. El GE considera que adalimumab dispone de biosimilares con un coste anual por paciente asumible. No es probable que haya problemas de acceso al fármaco, aun cuando no tiene indicación para las UA idiopáticas no asociadas a enfermedades sistémicas, por lo que se tiene que solicitar su uso *off-label*. Para su administración puede ser necesario el acceso a una unidad de uveítis, lo que podría afectar a la equidad en cuanto a los pacientes usuarios que no dispusieran de la misma o de especialistas cualificados en su centro sanitario. El GE no considera que en general existan barreras a la implementación de la terapia con adalimumab para el tratamiento de la UA.

Una descripción detallada de la evidencia considerada y el proceso que ha llevado de la evidencia a las recomendaciones puede verse en el material suplementario ([Anexo 2](#)).

Uveítis no anteriores

En pacientes con uveítis no anteriores, no infecciosas, no neoplásicas, no asociadas a enfermedad desmielinizante, ¿cuáles son la eficacia y la seguridad de los tratamientos farmacológicos?

Las uveítis no anteriores, no infecciosas, no neoplásicas, no asociadas a enfermedad desmielinizante (NANIND) son enfermedades de probable origen autoinmune que amenazan de forma importante la visión³⁵. Comprenden las UI, UP y panuveítis. El pronóstico es más grave en aquellas que afectan al polo posterior, pudiendo llegar a causar importantes complicaciones visuales e incluso ceguera, con la evidente pérdida de calidad de vida de los pacientes, a la que, además, hay que añadir los importantes costes que esto acarrea³⁶⁻³⁸. Pueden limitarse al ojo o aparecer como manifestaciones de enfermedades sistémicas subyacentes³⁹. El tratamiento con corticoides suele ser el abordaje inicial de estos pacientes^{40,41}, pero en muchos casos son necesarios otros tratamientos inmunosupresores para el control de la enfermedad⁴².

Corticoides

Recomendación 8. En uveítis no anteriores, no infecciosas, no neoplásicas, no asociadas a enfermedad desmielinizante (NANIND) se recomiendan corticoides sistémicos para controlar la inflamación aguda, principalmente cuando existe riesgo de pérdida de visión y en casos de afectación bilateral. (Recomendación fuerte a favor.)

- En caso de uveítis NANIND graves y bilaterales se sugiere valorar el uso de dosis altas de corticoides y de la vía de administración intravenosa. (Recomendación de BPC.)
- En caso de iniciar corticoides sistémicos, se sugiere valorar la dosis eficaz más baja posible para alcanzar el control de la inflamación y, una vez alcanzada, iniciar un descenso gradual de la dosis con monitorización estrecha tanto de la actividad de la uveítis como de los posibles eventos adversos del fármaco. (Recomendación de BPC.)
- Como terapia previa, o al iniciar inmunomoduladores sintéticos o biológicos si fueran precisos, se puede valorar utilizar corticoides sistémicos por su efecto rápido. (Recomendación de BPC.)
- En episodios agudos de uveítis NANIND, principalmente unilaterales, se sugiere valorar el uso de inyecciones perioculares empleando el método de inyección que más confianza le genere

al especialista dependiendo de su experiencia. (Recomendación de BPC.)

- En casos de uveítis NANIND graves o refractarias a inyecciones perioculares, se recomienda el uso de implantes de liberación sostenida de corticoides, tanto de dexametasona como de acetónido de fluocinolona, especialmente en aquellos casos en los que se trate de una enfermedad limitada al ojo y con afectación unilateral. (Recomendación fuerte a favor.)
- En pacientes ancianos o con patologías concomitantes que desaconsejen o contraindiquen el uso de fármacos inmunomoduladores sintéticos convencionales o biológicos se sugiere valorar el uso de implantes de liberación sostenida de corticoides (dexametasona y acetónido de fluocinolona). (Recomendación de BPC.)
- No se sugiere el uso de inyecciones intravítreas de corticoide distintas de los implantes, dado que existen alternativas más eficaces y seguras. (Recomendación de BPC.)

Consideraciones clínicas relevantes

Consideraciones generales

- En la elección del implante de liberación sostenida de corticoide, dada la distinta duración del efecto, que es de hasta 6 meses para el implante de dexametasona y hasta 3 años para el implante de FA, la elección dependerá del tipo de afectación y de las características del paciente.
- Se deberá aplicar una bajada progresiva de la dosis de corticoides orales una vez alcanzado el control inflamatorio, con el objetivo de suspender o alcanzar la mínima dosis efectiva lo antes posible, para lo cual se puede plantear el tratamiento con fármaco inmunosupresor de fondo.

Consideraciones de implementación

- Las terapias locales precisan una consulta de oftalmología especializada para su administración.

Monitorización y evaluación

- Durante el tratamiento con corticoides locales se debe evaluar la PIO, y en caso de utilizar corticoides sistémicos, además se debe monitorizar la HTA y la glucemia, ajustando tratamiento en pacientes que ya presentaran estas patologías previamente o iniciándolo si fuera necesario. Ante un previsible uso prolongado de corticoides, especialmente si van a ser pautados a dosis medias-altas, se recomienda revisar las guías locales de osteoporosis para valorar la protección ósea con tratamiento antirresortivo⁴³.

A pesar de la escasa evidencia identificada y su limitada calidad⁴⁴, se ha emitido una recomendación fuerte a favor del uso de corticoides sistémicos en pacientes NANIND, tanto orales como intravenosos. Esta falta de evidencia probablemente se deriva de la ausencia de ensayos que evalúen una terapia que ya se usa ampliamente en la práctica clínica habitual⁴⁵, y de la existencia de un acuerdo unánime en que los corticoides sistémicos, ya sean administrados vía oral o intravenosa, son el pilar fundamental del tratamiento agudo de las uveítis moderadas-graves, y en algunos casos pueden constituir el único tratamiento necesario. Así mismo, en base a su criterio propio, el GE ha emitido tres recomendaciones de BPC que complementan a la anterior acerca de las uveítis graves y bilaterales tratadas con corticoides sistémicos, la dosis mínima eficaz y la administración de los mismos previa a fármaco modificador de enfermedad. Se ha emitido también una recomendación fuerte a favor del uso de implantes de liberación sostenida de corticoides para el tratamiento de las uveítis NANIND, apoyada en la evidencia obtenida de tres ECA que compararon el implante

de dexametasona a dosis de 0,35 y 0,70 mg y frente a placebo⁴⁶, y el implante de acetónido de fluocinolona (FA) frente a placebo o cuidado habitual^{47,48}, con resultados que muestran un balance a favor de su uso, y el criterio del GE en base a su experiencia en la práctica clínica (dos ECA adicionales evaluaron el implante de FA en dosis superiores a las comercializadas, que pueden presentar problemas de seguridad en los pacientes, por lo que no han sido incluidos)^{49,50}. Se recomiendan especialmente en aquellos casos en los que se trate de una enfermedad limitada al ojo dado su efecto local, con afectación unilateral y en pacientes preferentemente pseudofáquicos dado el posible desarrollo de cataratas, aunque esto último se basa en la experiencia del panel y no se ha podido extraer de la evidencia revisada. Por último, se han emitido también dos recomendaciones de BPC, una a favor del uso de implantes de liberación sostenida de corticoides en pacientes ancianos o con patologías que contraindiquen inmunomoduladores, y otra en contra del uso de inyecciones intravítreas de corticoide libre, dada la existencia de alternativas probablemente más eficaces y seguras. Además, se han emitido una serie de consideraciones clínicas relevantes que complementan a las recomendaciones. El GE, en base a su propio criterio, considera que la intervención puede aumentar la equidad dada la fácil accesibilidad a corticoides sistémicos en todos los ámbitos del sistema de salud. El acceso a las terapias locales dependerá más del acceso a oftalmólogos especializados, generalmente asociados a unidades de uveítis, cuya disponibilidad no es uniforme ni universal. Estas unidades habitualmente cuentan con quirófanos y dispositivos para la colocación de implantes intraoculares. Así mismo, considera que es probable que el tratamiento de las uveítis NANIND con corticoides sistémicos sea generalmente aceptada por los pacientes y los prescriptores dada la potencial gravedad del cuadro a tratar. En cuanto a los implantes intraoculares, la posible reticencia de los pacientes a una intervención a nivel ocular se puede contrarrestar con una explicación detallada del procedimiento y con la larga duración esperada del efecto. El tratamiento de las uveítis NANIND con corticoides sistémicos y locales es factible, dado que actualmente ya es una práctica clínica habitual, si bien es cierto que la necesidad de instalaciones habilitadas y de material para la administración de fármacos intravítreos puede limitar su factibilidad.

Una descripción detallada de la evidencia considerada y el proceso que ha llevado de la evidencia a las recomendaciones puede verse en el material suplementario (Anexo 2).

Inmunomoduladores sintéticos convencionales

Recomendación 9. En uveítis no anteriores, no infecciosas, no neoplásicas, no asociadas a enfermedad desmielinizante (NANIND) moderadas o graves de curso crónico, se recomienda el uso de inmunomoduladores sintéticos convencionales para controlar la inflamación a largo plazo y/o como ahorradores de corticoides. (Recomendación fuerte a favor.)

- Los inmunomoduladores sintéticos convencionales que se recomiendan son micofenolato (micofenolato mofetilo y sódico), ciclosporina, metotrexato, tacrolimus, azatioprina y ciclofosfamida, en este último caso en pacientes refractarios a otros tratamientos o si su indicación depende de otro tipo de afectación extraocular. (Recomendación débil a favor.)
- No existen datos que apoyen la utilización de un inmunomodulador sintético convencional sobre otro, por lo que la elección dependerá de las características del paciente, de la enfermedad sistémica de base, de la tolerancia al fármaco y de la experiencia de uso y la disponibilidad del mismo. (Recomendación de BPC.)
- Se puede valorar la combinación de inmunomoduladores sintéticos convencionales en casos en los que no se alcance un control

adecuado en monoterapia, así como su asociación con inmunomoduladores biológicos. (Recomendación de BPC.)

Consideraciones clínicas relevantes

Consideraciones generales

- Para el uso de metotrexato, por experiencia en otras enfermedades, a partir de 15 mg semanales es preferible la administración subcutánea a la oral, dado que mejora su biodisponibilidad.

El GE ha emitido una recomendación fuerte a favor del uso de inmunomoduladores sintéticos convencionales para el tratamiento de las uveítis NANIND moderadas-graves que precisen control a largo plazo o ahorro de corticoides, sobre todo en aquellas uveítis con afectación del polo posterior. Basado en evidencia de calidad moderada o baja y/o en base a su propia experiencia, el GE ha realizado una recomendación débil acerca de qué inmunomoduladores sintéticos convencionales se aconsejan para el tratamiento de las uveítis NANIND, siendo estos micofenolatos (micofenolato de mofetilo y sódico)⁵¹⁻⁵³, ciclosporina⁵⁴⁻⁵⁶, metotrexato^{52,53}, tacrolimus⁵⁵ y azatioprina. Existe escasa evidencia que compare la eficacia de distintos inmunomoduladores sintéticos convencionales en la población de estudio, y dada la baja calidad de los mismos y las escasas diferencias apreciadas, el panel considera que no existen datos que apoyen la utilización de un fármaco de esta clase sobre otro, por lo que la elección dependerá de las características del paciente, de la experiencia y de la disponibilidad del fármaco, y de la enfermedad sistémica de base, si es el caso. Por otro lado, la combinación de inmunomoduladores no ha sido convenientemente estudiada y no existen datos que apoyen combinaciones concretas o el uso de una combinación por encima de otra. Sin embargo, dado que se trata de una práctica clínica habitual en casos no controlados con monoterapia, al igual que en la asociación de inmunomoduladores sintéticos convencionales con inmunomoduladores biológicos o sintéticos dirigidos, el panel recomienda valorar esta opción terapéutica teniendo en cuenta la enfermedad de base, las características del paciente y el perfil de seguridad de los fármacos a combinar. El panel sugiere que se podría valorar el uso de ciclofosfamida para el tratamiento de las uveítis NANIND en pacientes con uveítis graves que comprometan de forma importante la visión, principalmente en aquellos pacientes que la presenten asociada a enfermedades sistémicas que requieran este tratamiento. Dado su perfil de seguridad y la baja calidad de la evidencia identificada (Davatchi et al., 2004)⁵⁷, se sugiere principalmente en casos refractarios a otros tratamientos o si su indicación depende de otro tipo de afectación extraocular. Además, aunque se ha identificado evidencia que informa acerca de un posible efecto beneficioso de sirolimus administrado localmente⁵⁸⁻⁶⁰, no es posible recomendar su uso, dado que actualmente no ha sido comercializado en nuestro contexto. No existen datos que permitan recomendar a favor o en contra de otros inmunomoduladores sintéticos convencionales como salazopirina, clorambucilo o leflunomida. Por último, se ha elaborado una consideración clínica sobre la forma de administración de metotrexato según la dosis utilizada basada en la experiencia y criterio del GE. El uso de esta intervención podría aumentar la equidad a criterio del GE, y si bien es cierto que el acceso a unidades de uveítis no es uniforme ni universal, sí lo es el acceso a los inmunomoduladores sintéticos convencionales. Por otro lado, considera que es probable que el tratamiento de las uveítis NANIND con estos tratamientos sea generalmente aceptado por los pacientes y los prescriptores, ya que se trata mayoritariamente de fármacos con amplia experiencia en su uso, con un aceptable perfil de seguridad y una posología cómoda para los pacientes. Además, el coste de la intervención es bajo. El GE entiende que el uso de estos tratamientos en las uveítis NANIND es factible, dado que

se trata de una práctica clínica habitual, por lo que no considera especiales barreras a su implementación.

Una descripción detallada de la evidencia considerada y el proceso que ha llevado de la evidencia a las recomendaciones puede verse en el material suplementario ([Anexo 2](#)).

Inmunomoduladores biológicos e inhibidores JAK

Recomendación 10. Para el tratamiento de los pacientes con uveítis NANIND graves o refractarias se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF α , especialmente adalimumab. (Recomendación fuerte a favor.)

- Infliximab, golimumab, certolizumab, tocilizumab y rituximab pueden ser alternativas a adalimumab en caso de que se considere necesario. (Recomendación de BPC.)
- Se sugiere no utilizar etanercept para el tratamiento de las uveítis NANIND. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 11. El GE no recomienda el uso de secukinumab para el tratamiento de las uveítis NANIND. (Recomendación débil en contra.)

Recomendación 12. Ante la falta de evidencia al respecto, en pacientes con uveítis NANIND no se recomienda la vía intravítrea para la administración de fármacos biológicos. (Recomendación de BPC.)

Consideraciones clínicas relevantes

Consideraciones generales

- El uso de rituximab como alternativa terapéutica se sugiere en situaciones especiales en las que no se pueda utilizar o estén contraindicados otros inmunomoduladores.

El GE ha considerado que la evidencia identificada del uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF, en especial adalimumab, permite realizar una recomendación fuerte a favor, debido a que es el fármaco anti TNF α cuya evidencia favorable es más sólida^{61,62}, y que además está disponible e indicado para su uso en pacientes con uveítis NANIND; el GE considera que otros fármacos de esta familia, como infliximab, golimumab, certolizumab, tocilizumab y rituximab, también podrían presentar un balance positivo; sin embargo, la evidencia sobre ellos presenta serias limitaciones, por lo que ha emitido una recomendación de BPC a favor de su uso. Se ha emitido una recomendación débil en contra del uso de secukinumab basada en varios estudios que fueron finalizados antes de tiempo debido a la falta de efectos deseados de este fármaco en la población estudiada⁶³⁻⁶⁵. Además, no se identificó evidencia de calidad sobre fármacos biológicos intravítreos en pacientes con uveítis NANIND, por lo que el GE desaconseja su uso hasta que nueva evidencia evalúe esta vía de administración (BPC). Tampoco se identificó evidencia sobre los inhibidores de la JAK que cumpliera los criterios de inclusión, por lo que se considera que no es posible realizar una recomendación sobre su uso en uveítis NANIND, aunque nuevos datos de eficacia y de seguridad podrían apoyar su uso futuro en estos pacientes. Por último, se establece una consideración clínica relevante relacionada con el uso de rituximab como alternativa terapéutica en situaciones especiales. El GE, en base a su propio criterio, considera que la intervención podría afectar a la equidad debido a la necesidad de acceso a una unidad de uveítis. Si bien es cierto que aunque el acceso a estas unidades no es uniforme ni universal, sí lo es el acceso a estos tratamientos. Así mismo, es probable que el tratamiento de las uveítis NANIND con inmunomoduladores biológicos sea generalmente aceptada por los pacientes y los prescriptores, ya que se trata de fármacos con experiencia en su uso en otras enfermedades, con perfil de seguridad aceptable y

que generalmente se utilizan en pacientes con afectación potencialmente grave que precisan control rápido de la inflamación. El GE ve factible la implementación del tratamiento de las uveítis NINAND dado que ya se realiza en la práctica clínica habitual.

Una descripción detallada de la evidencia considerada y el proceso que ha llevado de la evidencia a las recomendaciones puede verse en el material suplementario ([Anexo 2](#)).

Edema macular uveítico

En pacientes con edema macular uveítico no infeccioso, ¿cuáles son la eficacia y la seguridad de los tratamientos farmacológicos?

El EM es un proceso inflamatorio que produce acumulación de líquido en la zona de la retina que proporciona la visión central, la mácula⁶⁶. Es una de las principales causas de pérdida de visión en la uveítis. Según estudios, es responsable del 41% de los déficits visuales y del 29% de la ceguera en la uveítis^{67,68}. El EMU puede aparecer en cualquier tipo de uveítis, aunque es más frecuente en las UP e UI que en las anteriores. Desde la aparición y el desarrollo de la tomografía de coherencia óptica (OCT), con la que se hace una medición cuantitativa del edema macular, el tratamiento de este proceso ha cambiado de forma radical y actualmente es una de las prioridades para evitar la pérdida de visión en la uveítis.

Corticoides

Recomendación 13. En el edema macular uveítico se sugiere utilizar corticoides sistémicos y, si se administran de forma local, usar la vía periocular o implantes de dexametasona o de fluocinolona. (Recomendación fuerte a favor.)

- No se sugiere utilizar triamcinolona intravítrea, dado que está fuera de indicación y existen alternativas eficaces, como los implantes de dexametasona y fluocinolona. (Recomendación débil en contra.)
- En cuanto a los métodos de inyección periocular, se sugiere utilizar el que más confianza le genere al especialista dependiendo de su experiencia, puesto que no se ha observado diferencia en su eficacia y en su seguridad. (Recomendación de BPC.)

Consideraciones clínicas relevantes

Consideraciones de subgrupo

- En pacientes con glaucoma, especialmente, se debe tener precaución con los efectos adversos de los corticoides intravítreos (catarata y aumento de presión intraocular).
- En pacientes jóvenes fáquicos se debe valorar el riesgo de catarata con la administración intravítrea de triamcinolona, dexametasona y fluocinolona.

La RS de la literatura identificó un total de dos ECA que evalúan los corticoides sistémicos frente a control e interferón alfa⁶⁷, y frente a ciclosporina oral⁵⁴, y siete ECA que evalúan los corticoides locales: triamcinolona en inyección intravítrea⁶⁹⁻⁷³, inyección supracoroidal⁷⁴ y periocular⁷⁰. Además, se identificó un ECA que comparó tres métodos de inyección de triamcinolona (cánula subtenoniana posterior, método Smith y Nozik, e inyección del suelo de la órbita)⁷⁵. Adicionalmente, se localizaron tres ECA que evaluaban los implantes de corticoides: FA en implante frente a corticoides sistémicos^{49,76}, e inyección simulada^{77,78}, e implante intravítreo de dexametasona frente a inyección periocular de acetónido de triamcinolona y a inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona⁷⁰. Sobre el estudio MUST, el GE indica que la dosis de 0,59 mg utilizada en el implante no se encuentra comercializada actualmente en Europa; dado que esta alta dosis puede presentar importantes EA oculares, como elevación de la PIO y aparición de glaucoma,

este estudio no ha sido incluido en el análisis. Teniendo en cuenta la calidad de esta evidencia y el balance entre efectos deseables e indeseables, que se ha considerado favorable a estas intervenciones (además de numerosas publicaciones fuera del cuerpo de evidencia revisado), a que su uso es avalado por la experiencia clínica del GE y por la existencia de un consenso generalizado sobre el uso de corticoides en la uveítis como base del tratamiento, se ha emitido una recomendación fuerte a favor del uso de los corticoides sistémicos y de los implantes de dexametasona y de FA en pacientes con EMU. También se ha emitido una recomendación débil en contra de la utilización de triamcinolona intravítrea debido a la existencia de alternativas con un mejor balance entre beneficios y riesgos para el tratamiento del EMU⁷⁰, y de otras consideraciones sobre su falta de indicación autorizada en esta patología. El GE considera que el profesional debe utilizar el método de inyección de fármacos que mayor confianza le genere, para lo que emite una recomendación de BPC en base a evidencia de baja calidad y a su propio criterio. Por último, se han elaborado una serie de consideraciones clínicas relevantes relacionadas con subgrupos de pacientes basadas en el consenso y experiencia del GE. En general, el GE considera que no es probable que se generen inequidades en el acceso a los tratamientos con corticoides, ya que tanto los tratamientos sistémicos como los implantes están indicados y el uso de otros corticoides intraoculares que sean *off-label* no se contempla de forma habitual (pero se pueden usar). Así mismo, no parece que puedan existir barreras a la implementación en las diferentes vías de administración de los corticoides más allá de las asociadas a las instalaciones necesarias para la administración de inyecciones e implantes. La dosis de FA en implante de 0,59 mg no es aceptable para su uso por su perfil de seguridad y no se encuentra comercializada. Por otro lado, aunque el uso de triamcinolona intravítrea podría no ser menos aceptable y factible, no se recomienda debido a que existen otros fármacos eficaces que sí están indicados para el EM en ficha técnica.

Una descripción detallada de la evidencia considerada y el proceso que ha llevado de la evidencia a las recomendaciones puede verse en el material suplementario ([Anexo 2](#)).

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Recomendación 14. En pacientes con edema macular uveítico leve, la utilización de acetazolamida se recomienda como una opción terapéutica para tratamiento de inicio y a corto plazo. (Recomendación de BPC.)

El GE ha emitido una recomendación de buena práctica clínica sobre el uso de acetazolamida en EMU leve basada en su experiencia y en la evidencia, de baja calidad, sobre su posible protección contra el deterioro de la AV⁷⁹⁻⁸¹. En base a su propio criterio, el GE considera que no son probables problemas de equidad en la intervención, ya que el fármaco es muy accesible a cualquier especialista y a los pacientes. Considera además que es probable que no haya problemas de aceptabilidad en el tratamiento con acetazolamida, teniendo siempre en cuenta realizar una valoración global del paciente. La acetazolamida es un fármaco disponible en España y utilizado en muchos centros para el tratamiento del EMU en la práctica clínica, por lo que no son esperables barreras a su implementación. Los pacientes tratados con acetazolamida deben tener una valoración general y considerar patologías asociadas (renales, de iones) y el uso de fármacos concomitantes. Si el uso es prolongado, se realizará monitorización analítica con parámetros de función renal e iones.

Una descripción detallada de la evidencia considerada y el proceso que ha llevado de la evidencia a las recomendaciones puede verse en el material suplementario ([Anexo 2](#)).

Immunomoduladores sintéticos convencionales

Recomendación 15. No existe evidencia suficiente para recomendar metotrexato, micofenolato, ciclosporina A, tacrolimus o azatioprina para el tratamiento del edema macular uveítico; sin embargo, se sugieren como opción terapéutica en casos refractarios o como ahorradores de corticoides. (Recomendación de BPC.)

La evidencia identificada sobre metotrexato, micofenolato y ciclosporina A es escasa y de baja o muy baja calidad^{52,82,83}, pero el GE, en base a su propio criterio y a su experiencia, ha acordado emitir una recomendación de BPC a favor de su uso. Así mismo, no se identificó evidencia acerca del uso de tacrolimus y azatioprina en población con EMU; sin embargo, según el criterio y la experiencia del GE, estos tratamientos se incluyen en la recomendación a favor. Se identificaron dos ECA informados conjuntamente en un mismo artículo sobre el fármaco sirolimus⁵⁸, pero dado que no se encuentra disponible en nuestro contexto, no se consideró pertinente emitir una recomendación sobre su uso. El GE considera que es aceptable y factible el uso de algunos de los fármacos revisados, como el metotrexato, el micofenolato, la ciclosporina A, el tacrolimus y la azatioprina, que se utilizan en la práctica clínica habitual en casos en que el edema se acompaña de otros signos inflamatorios, aunque algunos no estén aprobados en ficha técnica. Indica también que el uso de sirolimus intravítreo y de ciclosporina G en el momento actual no es factible, ya que estos fármacos no están comercializados. Si se utilizan fármacos sistémicos como metotrexato, micofenolato o ciclosporina, el GE considera necesario realizar una valoración general del paciente considerando patologías y fármacos concomitantes y monitorización periódica con analíticas de sangre (hemograma, bioquímica completa) y orina para vigilar los efectos secundarios.

Una descripción detallada de la evidencia considerada y el proceso que ha llevado de la evidencia a las recomendaciones puede verse en el material suplementario ([Anexo 2](#)).

Antiinflamatorios no esteroideos

Recomendación 16. En pacientes con edema macular uveítico leve se sugiere la utilización de antiinflamatorios no esteroideos como una de las opciones terapéuticas coadyuvantes. (Recomendación de BPC.)

*Si bien los resultados en la evidencia sobre la eficacia de la indometacina tópica indican que podría tener cierta eficacia limitada en la resolución del edema macular uveítico, no está disponible para su uso en nuestro contexto.

La RS de la literatura identificó evidencia muy limitada sobre estos fármacos en personas con EMU. Un único ECA evaluó la indometacina tópica frente a placebo⁸⁴, un fármaco sin disponibilidad en España, pero ha emitido una recomendación de BPC sobre el uso de los AINE en EMU leve en base a su experiencia clínica en mejoría de edemas leves. Además, se localizó un estudio sobre diclofenaco intravítreo cuya calidad de la evidencia se consideró muy baja, sin que el GE considerara emitir una recomendación dado que no es un fármaco que se utilice en la práctica clínica habitual. El GE, en base a su propio criterio, considera que las intervenciones con AINE son muy accesibles. No es probable que haya problemas de aceptabilidad en un tratamiento tópico, pero algunos clínicos y pacientes podrían estar en contra de una inyección intravítrea, debido a que conlleva más riesgos y se debe tener cierta experiencia para administrarla. Los AINE analizados en la literatura localizada no están disponibles/indicados en España. Los AINE usados en la práctica clínica habitual (nepafenaco, bromfenaco), aunque tienen un coste relativamente bajo, pueden presentar problemas al tener que ser financiados en su totalidad por el paciente y aumentar la inequidad en aquellos pacientes con menor capacidad económica.

Una descripción detallada de la evidencia considerada y el proceso que ha llevado de la evidencia a las recomendaciones puede verse en el material suplementario ([Anexo 2](#)).

Immunomoduladores biológicos

Recomendación 17. Se sugiere el uso de fármacos anti-VEGF intravítreos para el edema macular uveítico cuando exista una contraindicación para administrar corticoides. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 18. En pacientes con edema macular uveítico se sugiere el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF α , y más en concreto adalimumab, en base a los buenos resultados que existen en la práctica clínica. (Recomendación de BPC.)

Recomendación 19. El grupo elaborador considera que la baja calidad de la evidencia disponible no permite hacer una recomendación sobre rituximab, sarilumab o fármacos citotóxicos en pacientes con edema macular uveítico. (Recomendación de BPC.)

Si el edema macular uveítico es refractario:

- Se sugiere utilizar tocilizumab, o también considerar el uso de interferón alfa dependiendo de la experiencia de manejo del fármaco, dada la mayor presencia de eventos adversos y la dificultad de acceso al mismo. (Recomendación de BPC.)

La evidencia identificada sobre este grupo de fármacos muestra una certeza baja. Basándose en dos estudios que evalúan la inyección intravítrea de bevacizumab frente a la misma vía de administración de triamcinolona^{72,73}, se ha emitido una recomendación de BPC a favor del uso de fármacos anti-VEGF para el tratamiento del EMU, en casos particulares cuando exista una contraindicación para la administración de corticoides, o aquellas formas de EMU en el contexto de uveítis cuya actividad está controlada. El GE considera, teniendo en cuenta la calidad baja de la evidencia y el balance entre riesgos y beneficios de las comparaciones entre intervenciones identificadas en la RS, que no es posible recomendar ni a favor ni en contra del uso de sarilumab⁸⁵, tocilizumab⁸⁶, rituximab y terapia citotóxica combinada⁸⁷; sin embargo, en base a su propio criterio, sugiere el uso de tocilizumab en pacientes con EMU refractario. Esto aplica también al uso de interferón alfa subcutáneo, que requiere experiencia de uso y que presenta además, en algunos casos, dificultades de acceso. Además, en base al criterio y a la experiencia del GE, ha emitido una recomendación de BPC a favor del uso de adalimumab. El uso de fármacos biológicos puede no ser accesible a todos los especialistas, dependiendo del hospital, y puede disminuir la equidad, dado que no están aprobados en ficha técnica para el EMU, además de tener un coste elevado. Sin embargo, no habría inequidad para el paciente si el tratamiento es asumido por la farmacia hospitalaria. El GE considera que es probable que no haya problemas de aceptabilidad en cuanto a los tratamientos. En tanto a la factibilidad de su implementación, el GE considera que puede existir cierta complicación, dado que estos tratamientos no están aprobados en ficha técnica para el EMU y, por tanto, es necesaria autorización de la dirección del hospital para su utilización. En el caso particular del interferón alfa, su acceso es muy restringido en algunos hospitales y a algunos especialistas, por lo que podría presentar serias dificultades de uso.

Una descripción detallada de la evidencia considerada y el proceso que ha llevado de la evidencia a las recomendaciones puede verse en el material suplementario ([Anexo 2](#)).

Discusión

Las uveítis y el edema macular uveítico constituyen un grupo heterogéneo de patologías en las que existe todavía una gran varia-

bilidad terapéutica en la práctica clínica. Este hecho es debido en parte tanto a la propia patología como a la escasa evidencia científica al respecto, y, por tanto, a la falta de documentos de consenso en el tratamiento. El documento actual va dirigido a intentar unificar el manejo terapéutico de los pacientes con UA y no anteriores, no infecciosas, no neoplásicas y no asociadas a enfermedad desmielinizante, así como del edema macular uveítico no infeccioso. El tratamiento en estos casos es muy variado y depende a su vez del patrón clínico, de la etiología, de la gravedad y de los factores pronósticos de la uveítis. La creación de unidades multidisciplinarias para el manejo conjunto de estas patologías, la formación continuada compartida entre especialidades y la publicación de datos en vida real sobre el manejo de estas patologías ha acortado distancias en la estandarización para el tratamiento los últimos años. Entre las limitaciones de este documento de recomendaciones es preciso señalar la baja calidad de la evidencia científica publicada, así como la heterogeneidad de la patología ocular inflamatoria incluida. Tras la RS de la evidencia científica disponible y la experiencia clínica aportada en el manejo de estos pacientes de un grupo multidisciplinar de especialistas en reumatología y oftalmología, se establecen una serie de recomendaciones de tratamiento, todas ellas encaminadas a facilitar el mejor conocimiento del problema, la reducción de la variabilidad injustificada y la actuación precoz y coordinada de todos los posibles especialistas implicados en el tema. Para la realización de este documento se han realizado tres preguntas clínicas de investigación. Se ha utilizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica y técnicas de consenso que recogen el acuerdo de expertos en base a la evidencia científica y a su experiencia clínica. Las fases del proceso comprenden: la creación del grupo de trabajo multidisciplinar, la identificación de las áreas clave, la búsqueda bibliográfica, el análisis y la síntesis de la evidencia científica. La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)*⁵.

El documento actual recoge un total de 19 recomendaciones sobre tratamiento formuladas y subdivididas en diferentes grupos terapéuticos y áreas: UA, no anteriores y edema macular uveítico. Dadas las limitaciones comentadas con anterioridad de este documento, ha sido importante tener en cuenta el criterio y la experiencia del GE en el manejo de estas patologías y su tratamiento para la formulación y la graduación de las recomendaciones. Por la heterogeneidad de la patología que nos ocupa, el GE aboga por la individualización terapéutica, teniendo en cuenta el tipo de inflamación ocular, la asociación con enfermedad sistémica y/o la necesidad de tratamiento de la misma, la presencia de marcadores de gravedad expuestos previamente en este documento, los factores pronósticos y las comorbilidades que puedan limitar líneas y opciones terapéuticas.

Se presenta el primer documento oficial de la SER de recomendaciones para el tratamiento de las uveítis y el edema macular uveítico de etiología no infecciosa y no asociadas a enfermedad desmielinizante. Pueden aplicarse directamente al sistema sanitario español como herramienta de ayuda y homogenización terapéutica en este conjunto heterogéneo de patologías inflamatorias oculares asociados o no a enfermedad sistémica.

Financiación

Fundación Española de Reumatología.

Declaración de intereses

Emma Beltrán Catalán ha recibido financiación de AbbVie, Bristol, Lilly, Celgene, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer y UCB para la

asistencia a cursos/congresos y honorarios en concepto de ponencias, y honorarios de Novartis, Celgene, Pfizer, Janssen y Lilly en concepto de consultoría.

Ricardo Blanco Alonso ha recibido financiación de AbbVie, Roche, Bristol, Lilly, Pfizer, MSD y Novartis para la asistencia a cursos/congresos y honorarios en concepto de ponencias, para financiación de programas educativos/cursos y en concepto de consultoría; además, ha participado en investigación financiada por AbbVie, Roche y Bristol.

Noé Brito García declara ausencia de conflicto de intereses.

Esperanza Pato Cour ha recibido financiación de Kern Pharma, Gedeon Richter, Nordic, Faes/Novartis y Amgen para la asistencia a cursos/congresos, y honorarios de Nordic, IMUSC, Media Events, AbbVie y Novartis en concepto de ponencias.

Alejandro Gómez Gómez ha recibido financiación de Pfizer, Gedeon Richter, Menarini, Janssen, Novartis, Amgen y Lilly para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Janssen y Sanofi Genzyme en concepto de ponencias; ha participado en investigación financiada por PORIB e IMS Health, y ha realizado consultoría para UCB.

Santiago Muñoz Fernández ha recibido financiación de AbbVie en concepto de dotación significativa de material a la unidad o servicio y ayuda económica para la financiación de una investigación.

David Díaz Valle ha recibido financiación de Bausch & Lomb, Tedej-Meiji, Esteve, Zeiss para la asistencia a cursos/congresos, y honorarios de Bausch & Lomb, AbbVie, Thea, Allergan y Esteve en concepto de ponencias.

Marisa Hernández Garfella ha recibido financiación de AbbVie para la asistencia a cursos y congresos, y honorarios de AbbVie y UCB en concepto de ponencias.

Agradecimientos

El grupo elaborador del presente trabajo quiere manifestar su agradecimiento a Mercedes Guerra Rodríguez, documentalista de la SER, por su colaboración en las estrategias de búsqueda de la evidencia. Además, agradecen expresamente a los/as doctores/as Lucía Martínez-Costa Pérez, Víctor Llorens Bellés, Olga Maíz Alonso y Ángel María García Aparicio como expertos revisores del documento, por su revisión crítica y sus aportaciones al mismo.

También quieren agradecer al Dr. Federico Díaz González, director de la Unidad de Investigación de la SER, por su participación en la revisión del manuscrito final y por contribuir a preservar la independencia de este documento.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.reuma.2023.07.002.

Bibliografía

1. Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: A literature survey. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:844–8.
2. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45:1–13.
3. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:332–6.
4. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:509–16.
5. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.
6. 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;121:785–96.e3.

7. Espinosa G, Muñoz-Fernández S, García Ruiz de Morales JM, Herreras JM, Cordero-Coma M. Treatment recommendations for non-infectious anterior uveitis. *Med Clin (Barc)*. 2017;149:552.e1–12.
8. Espinosa G, Herreras JM, Muñoz-Fernández S, García Ruiz de Morales JM, Cordero-Coma M. Documento de recomendaciones sobre el tratamiento con inmunodepresores de la uveítis no anterior, no infecciosa, no neoplásica. *Med Clin (Barc)*. 2020;155:220.e1–12.
9. Dick AD, Rosenbaum JT, al-Dhibi HA, Belfort R Jr, Brézin AP, Chee SP, et al. Guidance on noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy in noninfectious uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology*. 2018;125:757–73.
10. Turk A, Aykut M, Akyol N, Kola M, Mentese A, Sumer A, et al. Serum anti-carbonic anhydrase antibodies and oxidant-antioxidant balance in patients with acute anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22:127–32.
11. McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, Cornell PJ, Winston UV, Rimmer TG. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1996;121:35–46.
12. Acharya NR, Tham VM, Esterberg E, Borkar DS, Parker JV, Vinoya AC, et al. Incidence and prevalence of uveitis: Results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:1405–12.
13. Thorne JE, Suhler E, Skup M, Tari S, Macaulay D, Chao J, et al. Prevalence of noninfectious uveitis in the United States: A claims-based analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134:1237–45.
14. Islam N, Pavesio C. Uveitis (acute anterior). *BMJ Clin Evid*. 2010;2010:0705.
15. Dunne JA, Travers JP. Topical steroids in anterior uveitis. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1979;99:481–4.
16. Young BJ, Cunningham WF, Akingbehin T. Double-masked controlled clinical trial of 5% tolmetin versus 0.5% prednisolone versus 0.9% saline in acute endogenous nongranulomatous anterior uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1982;66:389–91.
17. Foster CS, Alter G, DeBarge LR, Raizman MB, Crabb JL, Santos CI, et al. Efficacy and safety of rimexolone 1% ophthalmic suspension vs 1% prednisolone acetate in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1996;122:171–82.
18. Biswas J, Ganeshbabu TM, Raghavendran SR, Raizada S, Mondkar SV, Madhavan HN. Efficacy and safety of 1% rimexolone versus 1% prednisolone acetate in the treatment of anterior uveitis – a randomized triple masked study. *Int Ophthalmol*. 2004;25:147–53.
19. Arellanes-García L, Padilla-Aguilar G, Navarro-López P, Espinoza-Martínez C. [Efficacy of prednisolone and rimexolone in HLA-B27 positive patients with acute anterior uveitis]. *Gac Med Mex*. 2005;141:363–6.
20. Sheppard JD, Brady T, Foster CS, Mandell KJ, Young SL. A randomized, comparator-controlled phase 2 clinical trial of ADX-102 ophthalmic solution in noninfectious anterior uveitis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017;58:1231.
21. Cohen CR, Davis J, DeBarge R, Foley J, Foster CS, Fox K, et al. Controlled evaluation of loteprednol etabonate and prednisolone acetate in the treatment of acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1999;127:537–44.
22. Papangkorn K, Truett KR, Vitale AT, Jhaveri C, Scales DK, Foster CS, et al. Novel dexamethasone sodium phosphate treatment (DSP-Visulex) for noninfectious anterior uveitis: A randomized phase I/II clinical trial. *Curr Eye Res*. 2019;44:185–93.
23. Sheppard J, Garg S, Lievens C, Brandano L, Wirosko B, Korenfeld M, et al. Iontophoretic dexamethasone phosphate compared to topical prednisolone acetate 1% for noninfectious anterior segment uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2020;211:76–86.
24. Dunne JA, Jacobs N, Morrison A, Gilbert DJ. Efficacy in anterior uveitis of two known steroids and topical tolmetin. *Br J Ophthalmol*. 1985;69:120–5.
25. Sand BB, Krogh E. Topical indometacin, a prostaglandin inhibitor, in acute anterior uveitis. A controlled clinical trial of non-steroid versus steroid anti-inflammatory treatment. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1991;69:145–8.
26. Petrushkin H, Rogers D, Pavesio C. The use of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for uveitic cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26:795–7.
27. Saade JS, Istambouli R, AbdulAal M, Antonios R, Hamam RN. Bromfenac 0.09% for the treatment of macular edema secondary to noninfectious uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2021;28:98–103.
28. Radwan AE, Arcinue CA, Yang P, Artornsombudh P, Abu al-Fadl EM, Foster CS. Bromfenac alone or with single intravitreal injection of bevacizumab or triamcinolone acetonide for treatment of uveitic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:1801–6.
29. Benitez-del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Bañares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye (Lond)*. 2000;14 Pt 3A:340–3.
30. Mackensen F, Heinz C, Jakob E, Grewing V, Lorenz HM, Heiligenhaus A, et al. Randomized controlled study to evaluate the efficacy of adalimumab in patients with different forms of refractory uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26:1015–22.
31. Van der Horst-Bruinsma IE, van Bentum RE, Verbraak FD, Deodhar A, Rath T, Hoepken B, et al. Reduction of anterior uveitis flares in patients with axial spondyloarthritis on certolizumab pegol treatment: Final 2-year results from the multicenter phase IV C-VIEW study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13, 1759720x211003803.
32. Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewé R, Marzo-Ortega H, Sieper J, van der Heijde D, et al. Observed incidence of uveitis following certolizumab pegol treatment in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68:838–44.
33. Van der Horst-Bruinsma IE, Robinson PC, Favalli EG, Verbraak FD, Kim M, Kumke T, et al. Certolizumab pegol treatment in patients with axial-spondyloarthritis-associated acute anterior uveitis: A narrative review. *Rheumatol Ther*. 2022;9:1481–97.
34. Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, Rubio-Romero E, Cordero-Coma M, Gallego-Flores A, et al. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:95–101.
35. Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol*. 1990;14:303–8.
36. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PJ. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1159–62.
37. Adán-Civera AM, Benítez-del-Castillo JM, Blanco-Alonso R, Pato-Cour E, Sellas-Fernández A, Bañares-Cañizares A. Burden and direct costs of non infectious uveitis in Spain. *Reumatol Clin*. 2016;12:196–200.
38. Thorne JE, Skup M, Tundia N, Macaulay D, Revol C, Chao J, et al. Direct and indirect resource use, healthcare costs and work force absence in patients with non-infectious intermediate, posterior or panuveitis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2016;94:e331–9.
39. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23:705–17.
40. Hwang YG, Saag K. The safety of low-dose glucocorticoids in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29 5 Suppl 68:S104–12.
41. Smits NA, Duru N, Bijlma JW, Jacobs JW. Adverse events of intravenous glucocorticoid pulse therapy in inflammatory diseases: A meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29 5 Suppl 68:S85–92.
42. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. 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.
43. Naranjo Hernández A, Díaz del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019;15:188–210.
44. Mohammadi M, Shahram F, Shams H, Akhlaghi M, Ashofteh F, Davatchi F. High-dose intravenous steroid pulse therapy in ocular involvement of Behçet's disease: A pilot double-blind controlled study. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:1269–76.
45. Wakefield D, McCluskey P, Penny R. Intravenous pulse methylprednisolone therapy in severe inflammatory eye disease. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill: 1960)*. 1986;104:847–51.
46. Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill: 1960)*. 2011;129:545–53.
47. Jaffe GJ, Foster CS, Pavesio CE, Paggiarino DA, Riedel GE. Effect of an injectable fluocinolone acetonide insert on recurrence rates in chronic noninfectious uveitis affecting the posterior segment: Twelve-month results. *Ophthalmology*. 2019;126:601–10.
48. Safety and Efficacy Study of a Fluocinolone Acetonide Intravitreal (FAI) Insert in Subjects With Chronic Non-infectious Posterior Uveitis. 2016. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02746991>
49. Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, Jabs DA, Louis TA, Sugar EA, et al. Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: The multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology*. 2011;118:1916–26.
50. Pavesio C, Zierhut M, Bairi K, Comstock TL, Usner DW. Evaluation of an intravitreal fluocinolone acetonide implant versus standard systemic therapy in noninfectious posterior uveitis. *Ophthalmology*. 2010;117:567–75.
51. Deuter CME, Engelmann K, Heiligenhaus A, Lanzl I, Mackensen F, Ness T, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium in the treatment of non-infectious intermediate uveitis: Results of a prospective, controlled, randomised, open-label, early terminated multicentre trial. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:647–53.
52. Rathinam SR, Babu M, Thundikandy R, Kanakath A, Nardone N, Esterberg E, et al. A randomized clinical trial comparing methotrexate and mycophenolate mofetil for noninfectious uveitis. *Ophthalmology*. 2014;121:1863–70.
53. Rathinam SR, Gonzales JA, Thundikandy R, Kanakath A, Murugan SB, Vedhanayaki R, et al. Effect of corticosteroid-sparing treatment with mycophenolate mofetil vs methotrexate on inflammation in patients with uveitis: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:936–45.
54. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Stevens G Jr, Mellow SD, Green SB. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1991;112:138–46.
55. Murphy CC, Greiner K, Plskova J, Duncan L, Frost NA, Forrester JV, et al. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill: 1960)*. 2005;123:634–41.
56. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tüzün B, İşçimen A, Tüzün Y, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: A single masked trial. *Br J Ophthalmol*. 1992;76:241–3.
57. Davatchi F, Shahram F, Chams H, Akbarian M. Pulse cyclophosphamide in ocular manifestations of Behçet's disease: A double blind controlled crossover study. *Arch Iran Med*. 2004;7:201–5.
58. Merrill PT, Clark WL, Banker AS, Fardeau C, Franco P, LeHoang P, et al. Efficacy and safety of intravitreal sirolimus for noninfectious uveitis of the posterior segment: Results from the Sirolimus Study Assessing Double-Masked Uveitis Treatment (SAKURA) program. *Ophthalmology*. 2020;127:1405–15.
59. Nguyen QD, Merrill PT, Clark WL, Banker AS, Fardeau C, Franco P, et al. Intravitreal sirolimus for noninfectious uveitis: A phase III Sirolimus Study Assessing Double-masked Uveitis Treatment (SAKURA). *Ophthalmology*. 2016;123:2413–23.

60. Nguyen QD, Sadiq MA, Soliman MK, Agarwal A, Do DV, Sepah YJ. The effect of different dosing schedules of intravitreal sirolimus, a mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor, in the treatment of non-infectious uveitis (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2016;114:T3.
61. Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med.* 2016;375:932–43.
62. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): A multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388:1183–92.
63. Letko E, Yeh S, Foster CS, Pleyer U, Brigell M, Grosskreutz CL. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology.* 2015;122:939–48.
64. Safety and Efficacy of AIN457 in Patients With Active Non-infectious Uveitis. 2010. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01095250>
65. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Melissa Liew SH, Bezlyak V, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: Results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2013;120:777–87.
66. Koronis S, Stavrakas P, Balidis M, Kozeis N, Tranos PG. Update in treatment of uveitic macular edema. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:667–80.
67. Fardeau C, Simon A, Rodde B, Viscogliosi F, Labalette P, Looten V, et al. Interferon-alpha2a and systemic corticosteroid in monotherapy in chronic uveitis: Results of the randomized controlled BIRDFERON study. *Am J Ophthalmol.* 2017;177:182–94.
68. Goldhardt R, Rosen BS. Uveitic macular edema: Treatment update. *Curr Ophthalmol Rep.* 2016;4:30–7.
69. Shin JY, Yu HG. Intravitreal triamcinolone injection for uveitic macular edema: A randomized clinical study. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23:430–6.
70. Thorne JE, Sugar EA, Holbrook JT, Burke AE, Altaweel MM, Vitale AT, et al. 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;126:283–95.
71. Soheilian M, Eskandari A, Ramezani A, Rabbanikhah Z, Soheilian R. A pilot study of intravitreal diclofenac versus intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013;21:124–9.
72. Soheilian M, Rabbanikhah Z, Ramezani A, Kiavash V, Yaseri M, Peyman GA. Intravitreal bevacizumab versus triamcinolone acetonide for refractory uveitic cystoid macular edema: A randomized pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010;26:199–206.
73. Rahimi M, Shahrzad SS, Banifatemi M. Comparison of intravitreal injection of bevacizumab and triamcinolone acetonide in the treatment of uveitic macular edema. *Iran J Immunol.* 2012;9:136–44.
74. Yeh S, Khurana RN, Shah M, Henry CR, Wang RC, Kissner JM, et al. Efficacy and safety of suprachoroidal CLS-TA for macular edema secondary to noninfectious uveitis: Phase 3 randomized trial. *Ophthalmology.* 2020;127:948–55.
75. Venkatesh P, Kumar CS, Abbas Z, Garg S. Comparison of the efficacy and safety of different methods of posterior subtenon injection. *Ocul Immunol Inflamm.* 2008;16:217–23.
76. Tomkins-Netzer O, Lightman S, Drye L, Kempen J, Holland GN, Rao NA, et al. Outcome of treatment of uveitic macular edema: The multicenter uveitis steroid treatment trial 2-year results. *Ophthalmology.* 2015;122:2351–9.
77. Jaffe GJ, Foster CS, Pavesio CE, Paggiarino DA, Riedel GE. Effect of an injectable fluocinolone acetonide insert on recurrence rates in chronic noninfectious uveitis affecting the posterior segment: Twelve-month results. *Ophthalmology.* 2019;126:601–10.
78. Jaffe GJ, Pavesio CE. Effect of a fluocinolone acetonide insert on recurrence rates in noninfectious intermediate, posterior, or panuveitis: Three-year results. *Ophthalmology.* 2020;127:1395–404.
79. Farber MD, Lam S, Tessler HH, Jennings TJ, Cross A, Rusin MM. Reduction of macular oedema by acetazolamide in patients with chronic iridocyclitis: A randomized prospective crossover study. *Br J Ophthalmol.* 1994;78:4–7.
80. Whitcup SM, Csaky KG, Podgor MJ, Chew EY, Perry CH, Nussenblatt RB. A randomized, masked, cross-over trial of acetazolamide for cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology.* 1996;103:1054–62, discussion 1062–1063.
81. Lashay AR, Rahimi A, Chams H, Davatchi F, Shahram F, Hatmi ZN, et al. Evaluation of the effect of acetazolamide on cystoid macular oedema in patients with Behcet's disease. *Eye (Lond).* 2003;17:762–6.
82. Mackensen F, Jakob E, Springer C, Dobner BC, Wiehler U, Weimer P, et al. Interferon versus methotrexate in intermediate uveitis with macular edema: Results of a randomized controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2013;156:478–86.e1.
83. Nussenblatt RB, de Smet MD, Rubin B, Freidlin V, Whitcup SM, Davis J, et al. A masked, randomized, dose-response study between cyclosporine A and G in the treatment of sight-threatening uveitis of noninfectious origin. *Am J Ophthalmol.* 1993;115:583–91.
84. Allegri P, Murialdo U, Peri S, Carniglia R, Crivelli MG, Compiano S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy of 0.5% indomethacin eye drops in uveitic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:1463–70.
85. Heissigerová J, Callanan D, de Smet MD, Srivastava SK, Karkanová M, Garcia-Garcia O, et al. Efficacy and Safety of Sarilumab for the Treatment of Posterior Segment Noninfectious Uveitis (SARIL-NIU): The phase 2 SATURN study. *Ophthalmology.* 2019;126:428–37.
86. Sepah YJ, Sadiq MA, Chu DS, Dacey M, Gallemore R, Dayani P, et al. Primary (month-6) outcomes of the STOP-Uveitis study: Evaluating the safety, tolerability, and efficacy of tocilizumab in patients with noninfectious uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2017;183:71–80.
87. Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, Sadeghi-Abdollahi B, Shahram F, Nadji A, et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behcet's disease: Randomized single-blind control study (pilot study). *Int J Rheum Dis.* 2010;13:246–52.