

Recomendaciones SER sobre Tratamiento de la Uveítis

Autoría

Grupo elaborador de las recomendaciones:

Emma Beltrán Catalán. Servicio de Reumatología. Hospital del Mar. Barcelona.

Ricardo Blanco Alonso. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Noé Brito García. Unidad de Investigación. Sociedad Española de Reumatología. Madrid.

Esperanza Pato Cour. Servicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Santiago Muñoz Fernández. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid.

Alejandro Gómez Gómez. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

David Díaz Valle. Unidad de inflamación ocular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Marisa Hernández Garfella. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia.

Grupo de revisores de la evidencia:

Félix Manuel Francisco Hernández. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

M^a del Mar Trujillo. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

Lucía Silva Fernández. Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca.

Gemma Villanueva. Cochrane Collaboration UK. Londres (Reino Unido).

Julio Suárez Cuba. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Madrid.

Noé Brito García. Unidad de Investigación. Sociedad Española de Reumatología. Madrid.

Resumen

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. Estas preguntas fueron 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 GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*). A continuación, se formularon las recomendaciones específicas.

Resultados: Se seleccionaron 3 preguntas PICO, referentes a las uveítis anteriores, no anteriores y complicadas con edema macular. Se formularon un total de 19 recomendaciones, estructuradas por pregunta, con base en la evidencia encontrada para las diferentes uveítis y/o consenso de expertos.

Conclusiones: Se presenta el primer documento oficial de la Sociedad Española de Reumatología de recomendaciones para el tratamiento de las uveítis no infecciosas 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.

Palabras Clave: Uveítis, panuveítis, uveítis intermedia, edema macular.

Abstract

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. These questions were 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. Specific recommendations were developed.

Results: Three PICO questions were constructed referring to uveitis anterior, non-anterior and complicated with macular edema. A total of 19 recommendations were formulated, structured by question, 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 in this heterogeneous group of inflammatory ocular pathologies associated or not with systemic disease.

Keywords: Uveitis, panuveitis, intermediate uveitis, macular oedema.

Índice

1. Introducción
2. Objetivos
3. Preguntas clínicas de investigación
4. Metodología
5. Consideraciones previas
6. Tratamiento Farmacológico
 - 6.1 Uveítis anterior
 - 6.2 Uveítis no anterior
 - 6.3 Edema macular uveítico
7. Discusión y Conclusiones
8. Agenda de investigación futura
9. Responsabilidades Éticas, Agradecimientos y Declaración de Intereses
10. Anexos
 - 10.1 De la Evidencia a la Decisión (EtD) P1 Uveitis anteriores
 - 10.2 De la Evidencia a la Decisión (EtD) P2 Uveitis no anteriores
 - 10.3 De la Evidencia a la Decisión (EtD) P3 Edema macular uveítico
 - 10.4 Abreviaturas
11. Bibliografía

1. Introducción

La uveítis es una forma de inflamación intraocular que afecta a la capa media del tejido del globo ocular denominada úvea. Esta capa uveal está localizada entre la córneo-esclera y la retina. Embriológicamente deriva del neuroectodermo, cresta neural y canales vasculares. Anatómicamente consta del iris, el cuerpo ciliar, la pars plana y la coroides. 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 algunos procesos. 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 (AIJ), el grupo de las espondiloartritis y artritis psoriásica, 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 de 70 casos por 100.000 habitantes/año en países desarrollados,¹⁻³ 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 4 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). Basándose en la clasificación anatómica anteriormente descrita y teniendo en cuenta otros parámetros inflamatorios, clínicos y morfológicos el grupo de Bañares et al en 1997 describió 11 patrones de presentación de las uveítis que se relacionan con diferentes etiologías.⁵ Estos patrones clínicos son en los que utilizamos actualmente en las consultas multidisciplinarias para individualizar el estudio etiológico de las uveítis. Sabemos que las uveítis son un grupo heterogéneo de entidades clínicas de etiología muy variada y pueden estar originadas por múltiples causas. Por tanto, el diagnóstico diferencial de las uveítis es muy extenso y supone un verdadero reto para el clínico. Por eso, es importante realizar una buena orientación diagnóstica y pronostica desde el principio que nos facilite la elección de un tratamiento precoz y adecuado en cada caso.

2. Objetivos

- 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.
- 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.
- El propósito final de este proyecto es contribuir a mejorar el control de estas patologías, sin detrimento de la calidad de vida de los pacientes.

3. Preguntas clínicas de investigación

Las recomendaciones se refieren a tres cuestiones clínicas, formuladas en forma de pregunta clínica de investigación:

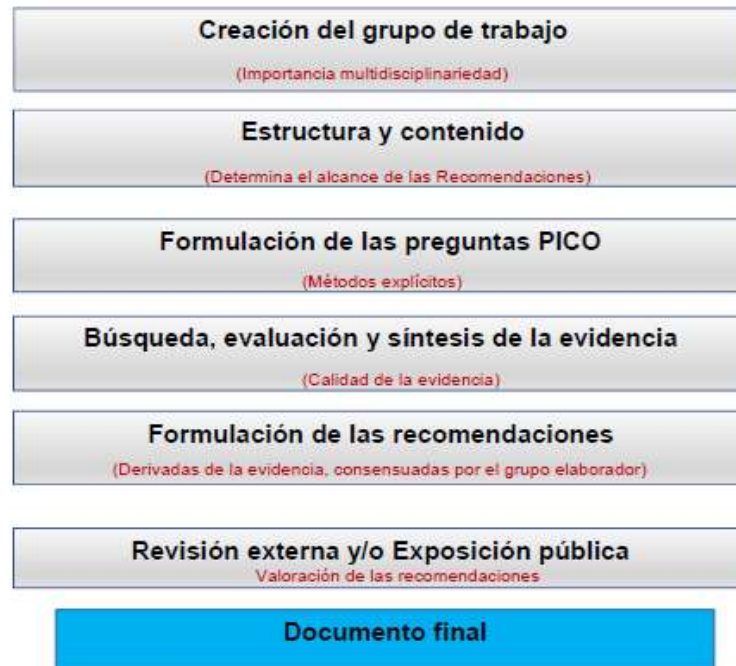
1. En pacientes con uveítis anteriores, no infecciosas, no neoplásicas no asociadas a enfermedad desmielinizante, ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos?
2. En pacientes con uveítis no anteriores, no infecciosas, no neoplásicas, no asociadas a enfermedad desmielinizante;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

4. Metodología

Diseño

Se ha utilizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica y técnicas de consenso que recogen el acuerdo de expertos en base a su experiencia clínica y la evidencia científica.

Fases del proceso



1. *Creación del grupo de trabajo.* Se constituyó un grupo de trabajo interdisciplinar formado por cinco reumatólogos miembros de la SER y dos médicos oftalmólogos. La coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos se realizó, respectivamente, por dos reumatólogos como investigadores principales (IP) y un especialista en metodología, técnico de la Unidad de Investigación de la SER.

2. *Identificación de las áreas claves.* Todos los miembros del grupo de trabajo participaron para estructurar el documento y establecer los contenidos y aspectos clave. Primero se identificaron las preguntas clínicas de investigación que podrían tener más impacto para ofrecer información sobre el manejo de la uveítis. Después se fijaron cuáles de ellas precisaban responderse mediante formulación de pregunta PICO (Paciente, Intervención, Comparación, “Outcome” o resultado). Se definió además la metodología a seguir en el proceso de elaboración de las recomendaciones.

3. *Búsqueda bibliográfica.* Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: Pubmed (MEDLINE), EMBASE (Elsevier) y Cochrane Library (Wiley Online). Las búsquedas se cerraron en enero de 2021. Se completó el proceso con una búsqueda manual de referencias que consideraron de interés los revisores y expertos.

4. *Análisis y síntesis de la evidencia científica.* Varios reumatólogos del grupo de revisores de la evidencia de la SER junto a expertos revisores externos se encargaron de revisar

sistemáticamente la evidencia científica disponible. La evaluación de la calidad de la evidencia para la efectividad y seguridad clínica se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE).⁶ El sistema GRADE requiere que se clasifique la importancia de las medidas de resultado o desenlaces para una pregunta clínica determinada de acuerdo a como de relevantes son estos para tomar una decisión. Los desenlaces se clasifican como críticos o clave; importantes, pero no críticos; o no importantes para la toma de decisión. Esta clasificación de los desenlaces fue realizada por votación por el panel de expertos responsables del presente documento (grupo elaborador).

Para la determinación de la calidad de la evidencia, además del diseño y la calidad metodológica de los estudios individuales, el sistema GRADE implica la evaluación de otros factores que influyen en la confianza en las estimaciones de los estudios. Se analizó la consistencia de los resultados entre los estudios, el carácter directo/indirecto de la evidencia (comparación indirecta de las intervenciones de interés y/o diferencias en la población, la intervención, el comparador y/o los resultados de interés con respecto a los objetivos de este informe), la precisión de las estimaciones y el sesgo de publicación. Considerando una combinación de estos componentes, 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).

Clasificación de la calidad de la evidencia científica en el sistema GRADE			
Calidad	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si**
Alta ⊕⊕⊕⊕	ECA	<ul style="list-style-type: none"> Limitación en la calidad (diseño): Importante (-1) Muy importante (-2) 	Asociación: <ul style="list-style-type: none"> Evidencia científica de una fuerte asociación (RR>2 o <0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1) Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR>5 o <0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2) Gradiente dosis-respuesta (+1) Los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Moderada ⊕⊕⊕⊖	--	<ul style="list-style-type: none"> Inconsistencia: importante (-1) Muy importante (-2) 	
Baja ⊕⊕⊖⊖	Estudios observacionales	<ul style="list-style-type: none"> Evidencia directa: Importante (-1) Muy importante (-2) Imprecisión: Importante (-1) Muy importante (-2) 	
Muy baja ⊕⊖⊖⊖	Otros tipos de diseño	<ul style="list-style-type: none"> Alta probabilidad de sesgo de publicación: (-1) 	

* En el caso de los ECA, se puede disminuir la calificación de la calidad de la evidencia científica.
 ** En el caso de los estudios observacionales, se puede aumentar la calificación de la calidad de la evidencia científica.
 ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo;
 Fuente: Atkins D, Best D, Briss P, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. *Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004;328:1–8.*

5. *Formulación de recomendaciones.* Finalizada la lectura crítica y síntesis, el grupo de expertos elaborador (GE) procede 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. Para ello se han usado Marcos de trabajo que asisten en el proceso de pasar de la evidencia a las recomendaciones (*Evidence to Decision: EtD*), en los que se evalúa:

- la calidad o certeza de la evidencia científica identificada
- los valores y preferencias de los pacientes
- el balance entre efectos deseables e indeseables de las intervenciones
- aspectos como la equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación de las mismas
- otras consideraciones.

La graduación de la fuerza y dirección de las recomendaciones se realizó también mediante el sistema GRADE.

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 D, Best D, Briss P, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004;328:1–8.*

Además, en ocasiones el GE considera que existe algún aspecto importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, evidencia científica de calidad que lo soporte. En general estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos o *recomendaciones de buena práctica clínica (BPC)*.

6. *Revisión externa.* Finalizada la fase anterior se elabora un borrador final del documento (en elaboración ahora mismo), que es enviado a profesionales seleccionados por su conocimiento sobre la uveítis, para realizar una revisión externa independiente. El objetivo final es aumentar la validez externa del documento y asegurar la exactitud de las recomendaciones.

7. *Exposición pública.* El borrador de este documento de Recomendaciones SER será sometido a un proceso de Exposición Pública por parte de socios miembros de la SER y de distintos grupos de interés (otras sociedades científicas, asociaciones de pacientes. etc.), con objeto de recoger la valoración y su argumentación científica de la metodología o las recomendaciones.

Estructura

El documento recogerá todas las recomendaciones formuladas por el GE, subdivididas en diferentes áreas.

5. Consideraciones previas

El documento actual va dirigido hacia 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 factores pronósticos de la uveítis. El diagnóstico y tratamiento de las uveítis y de su patología asociada cuando la hay, es 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 1) Sintéticos convencionales, 2) Sintéticos dirigidos y 3) 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 unificada.⁷⁻⁹ Todo lo expuesto previamente hace necesaria la revisión y 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 fomentar una actuación precoz que mejore el manejo terapéutico y el pronóstico de los pacientes con uveítis no infecciosas, no neoplásicas, no asociadas a enfermedad desmielinizante y edema macular uveítico no infeccioso.

Marcadores de gravedad

En este documento se consideran marcadores de gravedad de la enfermedad la presencia de empeoramiento de la función visual, enfermedad bilateral, opacidad vítrea, enfermedad macular o del nervio óptico, inflamación vascular retiniana, edema macular, desprendimiento exudativo o 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 asociada.¹⁰

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 UA.¹¹ Así, RASP podría representar una diana potencial en el tratamiento de estas entidades. Sobre este grupo de fármacos entre los que 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, 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

El total de recomendaciones formuladas es de 19, se encuentran compendiadas en la Tabla 1.

Tabla 1. Recomendaciones SER sobre Tratamiento de la Uveítis

Recomendaciones Uveítis Anteriores	
<i>Corticoides</i>	
<p>Recomendación 1: En uveítis anterior, se recomienda el uso de corticoides tópicos como primera opción de tratamiento, y en primera línea prednisolona.</p> <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. En nuestro medio se emplea de forma indistinta la prednisolona o la dexametasona tópica como tratamiento de primera línea en casos de UA. <p>*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.</p>	<p>Fuerte a favor</p> <p>Buena práctica clínica</p>
<i>Antiinflamatorios no esteroideos</i>	
<p>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.</p>	<p>Buena práctica clínica</p>
<i>Inmunomoduladores sintéticos convencionales</i>	
<p>Recomendación 3: En pacientes con uveítis anterior recurrente, especialmente si está asociada a espondiloartritis, se sugiere el uso de sulfasalazina.</p>	<p>Débil a favor</p>

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 metrotexato como alternativa a la sulfasalazina.	Buena práctica clínica
<i>Inmunomoduladores biológicos</i>	
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.	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.	Buena práctica clínica
Recomendación 7: 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>Corticoides</i>	
<p>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.</p> <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 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. • 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. 	<p>Fuerte a favor</p> <p>Buena práctica clínica</p>

<ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<p>Fuerte a favor</p> <p>Buena práctica clínica</p>
<p><i>Inmunomoduladores sintéticos convencionales</i></p>	
<p>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.</p> <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, la enfermedad sistémica de base, la tolerancia al fármaco, y la experiencia de uso y 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. 	<p>Fuerte a favor</p> <p>Débil a favor</p> <p>Buena práctica clínica</p>
<p><i>Inmunomoduladores biológicos</i></p>	
<p>Recomendación 10: Para el tratamiento de los pacientes con uveítis NANIND graves o refractarias se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNFα, especialmente adalimumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infliximab, golimumab, certolizumab, tocilizumab y rituximab pueden ser alternativas a adalimumab en caso de que se considere necesario. 	<p>Fuerte a favor</p> <p>Buena práctica clínica</p>

<ul style="list-style-type: none"> Se sugiere, no utilizar etanercept para el tratamiento de las uveítis NANIND. 	
Recomendación 11: El GE no recomienda el uso de secukinumab para el tratamiento de las uveítis NANIND.	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.	Buena práctica clínica
Recomendaciones Edema Macular Uveítico	
<i>Corticoides</i>	
<p>Recomendación 13: En 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.</p> <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 seguridad. 	<p>Fuerte a favor</p> <p>Débil en contra</p> <p>Buena práctica clínica</p>
<i>Inhibidores de la Anhidrasa carbónica</i>	
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
<i>Inmunomoduladores sintéticos convencionales</i>	
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
<i>Antiinflamatorios no esteroideos</i>	

<p>Recomendación 16: En pacientes con edema macular uveítico leve, se sugiere la utilización de antiinflamatorios no esteroideos como una de las opciones terapéuticas coadyuvantes.</p> <p>*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.</p>	Buena práctica clínica
Tratamientos biológicos	
<p>Recomendación 17: Se sugiere el uso de fármacos anti-VEGF intravítreos para el edema macular uveítico cuando exista una contraindicación para administrar corticoides.</p>	Buena práctica clínica
<p>Recomendación 18: En pacientes con edema macular uveítico, se sugiere el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNFα, y más en concreto adalimumab, en base a los buenos resultados que existen en práctica clínica.</p>	Buena práctica clínica
<p>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.</p> <p>Si el edema macular uveítico es refractario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

6. Tratamiento farmacológico

A continuación, se describen los resultados para cada una de las preguntas. En el **Anexo 10** se muestra el proceso seguido por el GE para llegar de la evidencia a las recomendaciones, incluyendo las tablas de evidencia y los juicios adoptados por el GE.

6.1. *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 ojo.⁴ Es el subtipo anatómico de uveítis más frecuente en la práctica clínica. Se estima que supone un 60% del total de casos de uveítis en centros terciarios de referencia y hasta un 90% del total de casos atendidos en centros primarios.¹² Diferentes estudios muestran cifras de prevalencia de UA entre 54,5 y 81,7 por 100.000 personas.^{13, 14} 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 pediátricos.¹⁴

En un estudio epidemiológico español reciente se demuestra una prevalencia de la uveítis de 58,7/100.000 habitantes, con una edad media muy joven (40 ± 26 años de edad), en la que el patrón más frecuentemente encontrado fue la UA (54%). El 46% de los pacientes con uveítis tenían complicaciones, entre las que destacaron las sinequias posteriores (19%), la hipertensión ocular (14%) y el edema macular quístico (7,5%).¹⁵⁻¹⁷

La elevada prevalencia de este tipo de uveítis, su carácter recurrente en algunas situaciones clínicas (especialmente las asociadas al HLA B27), así como los fenómenos inflamatorios que ocurren en la CA del ojo y que justifican los signos y síntomas asociados al episodio de uveítis, así como la necesidad de tratamiento durante un promedio de 4-6 semanas suponen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Todo ello hace que, aunque el pronóstico de los episodios sea en general bueno, se trate de un problema prioritario de salud.

El *gold standard* en el tratamiento de la UA son los corticoides tópicos y los midriáticos. Sin embargo, los corticoides pueden asociarse a eventos adversos (EA) significativos en tratamientos prolongados. En este subgrupo de pacientes que necesitan corticoides de forma prolongada sería deseable disponer de fármacos con eficacia antiinflamatoria que no presentaran los EA de los corticoides tópicos.

6.1.1. **Corticoides**

El tratamiento de primera línea de un brote agudo de UA consiste en la administración tópica de glucocorticoides y midriáticos avalado por numerosas publicaciones, así como por la práctica clínica y recomendaciones de expertos de diferentes sociedades científicas.^{8, 18} Los corticoides tópicos son el estándar de tratamiento de la UA desde 1950, aunque las evidencias publicadas que avalan su eficacia son escasas. Los EA de los corticoides tópicos son ampliamente conocidos e incluyen irritación local, hiperemia, 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.

Recomendaciones

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 (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.

Justificación

Se ha emitido una recomendación fuerte a favor del uso de corticoides tópicos en el tratamiento de la UA, en primera línea la prednisolona. Aunque la evidencia frente a placebo provenga de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) antiguos de baja calidad, el GE recomienda su uso ya que son considerados el *gold standard* en el tratamiento de la UA y diferentes recomendaciones de expertos avalan esta práctica clínica. 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 UA, 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 prednisolona, o el loteprednol, de eficacia parecida o ligeramente inferior, pero con menor efecto sobre la presión intraocular (PIO), 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. Sin embargo, la presentación de la prednisolona en acetato hace innecesaria esta medida. Se ha realizado una consideración clínica relevante acerca de esta cuestión.

Justificación detallada

La RS de la literatura identificó dos ECA que evaluaban corticoides frente a placebo,^{19, 20} además de varios estudios que compararon la prednisolona acetato frente a diferentes corticoides como

loteprednol etabonato,²¹ betametasona fosfato,^{22, 23} metilprednisolona,²⁴ difluprednato,²⁵ y varias formas de aplicación de la dexametasona que buscaban facilitar su penetración.

Corticoides frente a placebo

Se identificaron dos ECA antiguos de muy baja calidad que compararon diferentes corticoides frente a placebo, ninguno de estos ECA evaluó medidas de resultado consideradas relevantes por el GE. Un ECA publicado en 1982 (n=100) evaluó la eficacia de la prednisolona para el tratamiento de la UA en comparación con placebo mediante la evaluación de una puntuación de signos y síntomas,²⁰ sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a los 21 días. Otro ECA con 32 participantes evaluó la betametasona fosfato,¹⁹ mediante un índice compuesto de mejora de síntomas que no tuvo diferencias frente a placebo, y otro índice de signos basado en la suma de puntos asignados a signos como inyección ciliar, edema corneal y precipitados queráticos, entre otros, cuya media de cambio sí fue estadísticamente significativa. El mismo ECA anterior comparó la clobetasona fosfato frente a placebo, sin diferencias significativas en las puntuaciones de síntomas o signos. Aunque los EA fueron informados de forma insuficiente, ambos corticoides provocaron casos de elevación de la PIO. Los EA conocidos de los corticoides tópicos incluyen irritación ocular, hiperemia, edema y visión borrosa. También se han asociado a un aumento de la PIO dentro de las primeras 3 a 6 semanas de tratamiento en pacientes susceptibles, y su uso más prolongado también ha sido relacionado con el desarrollo de cataratas subcapsulares posteriores e incremento del riesgo de desarrollo de queratitis por virus herpes.²⁶

El GE considera que no es posible establecer conclusiones basadas en la evidencia identificada. Sin embargo, los corticoides tópicos son el *gold standard* en el tratamiento de la UA desde 1950. Esta afirmación está basada en la práctica clínica y avalada por documentos de recomendaciones de sociedades científicas.⁸ Por ello es improbable que se desarrollen ECA entre corticoides tópicos y placebo en el tratamiento de la UA.

Corticoides frente a otros corticoides

Prednisolona acetato vs Rimexolona

Se han identificado un total de 4 ECA con un total de 379 pacientes, aunque la única medida de resultado relevante informada en todos los ECA es la celularidad a los 28 días. Todos los estudios usaron suspensiones al 1% de prednisolona acetato y rimexolona con una duración de entre 4 y 6 semanas (Foster et al. 1996, reporta dos estudios; Biswas et al. 2004; Arellanes-García et al. 2005).

La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja. Esto se debe al riesgo de sesgo de selección, por falta de información sobre la generación y ocultación de la secuencia aleatoria, de notificación selectiva de los resultados, y a la imprecisión asociada al pequeño tamaño de muestra y amplio IC que cruza la línea de no efecto.

En el balance entre efectos deseables e indeseables, la evidencia muestra que no hay diferencias en cuanto a la reducción de la celularidad en CA en el día 28 de tratamiento entre la prednisolona acetato y la rimexolona, mientras que el riesgo de desarrollar algún EA ocular podría ser ligeramente superior con prednisolona (97 más por 1000), aunque la confianza en la evidencia

es muy baja y podría no corresponderse con los resultados esperados en la práctica clínica habitual. Los EA generalmente son leves, a menudo se resuelven sin tratamiento y no conducen a un daño permanente. El GE considera que, en práctica clínica la percepción es que el balance es favorable a la prednisolona, aunque la evidencia identificada no permite concluir que favorezca a una de las intervenciones evaluadas sobre la otra. El GE considera que no procede realizar una recomendación sobre la rimexolona.

Prednisolona acetato vs Loteprednol

Se identificó una publicación que informa dos ECA con un total de 241 pacientes, que comparaban loteprednol etabonato 0,5% y prednisolona acetato 1% en pacientes con UA aguda, y una duración del tratamiento de 42 (n=66) y 28 días (n=175).²¹

La calidad global de la evidencia fue considerada alta. Los estudios evalúan solamente una de las variables críticas de dos formas diferentes, proporción de pacientes con celularidad 0 en CA y proporción de pacientes que mejoran en al menos 1 la celularidad en CA.

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia considerada muestra que el tratamiento con prednisolona acetato 1% es ligeramente superior a loteprednol etabonato 0,5% en la reducción de la celularidad en CA y en el porcentaje de pacientes con celularidad 0 a los 28 días de tratamiento; en ambos casos el IC incluye tanto la posibilidad de no diferencia entre las intervenciones como de mayor eficacia de la prednisolona (RR 1,20 (1,05 a 1,37) y RR 1,15 (1,03 a 1,28) respectivamente). Las diferencias se sitúan en un rango límite con la diferencia clínicamente relevante. No hay diferencias significativas en la tasa de EA de los dos grupos de tratamiento, aunque el porcentaje de pacientes con incremento de PIO de más de 10 mm Hg fue mayor en el grupo de prednisolona. El GE considera que el balance probablemente favorece a la prednisolona, aunque el loteprednol podría considerarse una alternativa eficaz y segura en casos seleccionados en los que se desee evitar el uso de prednisolona. Sin embargo, este fármaco no se encuentra actualmente comercializado en España.

Prednisolona fosfato vs Betametasona fosfato

Se identificaron dos estudios de baja o muy baja calidad que compararon dos formulaciones diferentes de prednisolona y betametasona. Un ECA comparó betametasona fosfato 0,1% (n=33) con prednisolona fosfato 0,5% (n=10), en pacientes con UA aguda tratados durante 3-4 semanas,²² mientras que en otro se evaluó la eficacia antiinflamatoria de prednisolona fosfato disódico 0,5% (n=19) frente a betametasona fosfato disódico 0,1% (n=20) en UA aguda (UAA) no granulomatosa durante 21 días.²³ Los estudios evaluaron medidas de resultado de eficacia que no fueron consideradas relevantes para el GE (índices compuestos de mejora de signos, mejora de síntomas y respuesta al tratamiento). En estas medidas de resultado, los estudios no encontraron diferencias significativas entre los pacientes con UAA tratados con prednisolona y betametasona.

La única variable considerada relevante por el GE, eventos adversos, fue informada solamente en uno de los estudios.²³ La calidad de la evidencia fue considerada baja, debido al riesgo de sesgo de selección y realización y a la gran imprecisión detectada debida al pequeño tamaño de muestra y amplísimo IC.

La evidencia muestra una tendencia no significativa a mayor riesgo de eventos adversos en el tratamiento con prednisolona (227 más por 1000). El GE considera que, en base a la evidencia

disponible, no es posible establecer un balance entre los efectos deseables e indeseables a favor o en contra de las intervenciones.

La prednisolona fosfato y la betametasona fosfato fueron comparados frente a Clobetasona, un corticoide poco utilizado en la práctica clínica, en dos estudios antiguos de baja calidad.^{19, 22} Los estudios no evaluaron ninguna de las variables consideradas relevantes por el GE.

Prednisolona acetato vs Metilprednisolona succinato

Se identificó un ECA que evaluó la eficacia y seguridad de metilprednisolona succinato sódica 1% sin conservante (n=40) y prednisolona acetato 1% con conservante (n=38) en pacientes con UAA no infecciosa leve a moderada durante 2 semanas.²⁴

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada, debido al riesgo de sesgo asociado a la escasez de información sobre la ocultación de la secuencia de aleatorización y a la falta de cegamiento de los pacientes. El único estudio identificado evaluó solamente una de las medidas de resultado consideradas críticas por el GE, la celularidad en CA.

En el balance entre los efectos deseables e indeseables a los 14 días, la metilprednisolona succinato y la prednisolona acetato fueron similares en la reducción de la celularidad en CA. La metilprednisolona mejoró la puntuación de discomfort/dolor ocular (DM 0,88 puntos; p= 0,01). El GE considera que el balance no favorece a ninguna de las intervenciones, si bien puede ser cierto que el uso de metilprednisolona libre de conservantes podría producir una menor toxicidad sobre la superficie ocular y un menor efecto irritativo local, lo que puede ser relevante en pacientes con UA en los que existe daño concomitante en la superficie ocular.

Prednisolona acetato vs Difluprednato

Dos ECA en fase III multicéntricos (n=200) informados en el artículo de Sheppard et al. de 2017 evaluaron la eficacia y seguridad de la prednisolona acetato 1% (n=94) en comparación con difluprednato 0,05% (n=106) en UAA endógena mediante un análisis de eficacia conjunto.²⁵

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada. Se trata de un único estudio que, aunque, bien diseñado y ejecutado, en algunas de las variables consideradas críticas que fueron evaluadas presentó imprecisión por detectarse un amplio IC que cruza la línea de no efecto.

En el balance entre los efectos deseables e indeseables, la eficacia del tratamiento en la reducción de la celularidad en CA fue similar en ambos grupos de tratamiento, aunque los pacientes tratados con difluprednato emplearon la mitad de gotas para conseguir un efecto similar, sin que se detectara diferencia en el riesgo de sufrir EA entre las intervenciones. El GE considera que el balance probablemente favorece al difluprednato, sin embargo, este fármaco está disponible en EE.UU. pero no lo está en el contexto europeo.

Corticoides aplicados con medidas para favorecer la penetración epitelial del fármaco

Se identificaron dos estudios que compararon los dos fármacos de referencia más empleados en el tratamiento de la UA (prednisolona acetato y dexametasona fosfato) utilizando diferentes medidas para facilitar la penetración intraocular: un aplicador ocular²⁷ y una técnica denominada iontoforesis, que utiliza una corriente eléctrica débil para el traslado del fármaco en el ojo (Sheppard et al. 2020) para la dexametasona.²⁸

Prednisolona acetato vs Dexametasona fosfato con aplicador

El ECA de 2019 de Papangkorn et al. comparó la dexametasona fosfato sódica 8% (n=14) y 15% (n=15) mediante el aplicador ocular Visulex y prednisolona acetato 1% (n=15) en pacientes con UAA no infecciosa.²⁷

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada, debido al pequeño tamaño de la muestra analizada, que generó imprecisión en los resultados detectándose un amplio IC en las medidas de resultado críticas relacionadas con la celularidad en CA.

La evidencia muestra que en el balance entre efectos deseables e indeseables entre las dos formulaciones de dexametasona fosfato con aplicador y la prednisolona acetato no hay diferencias entre los grupos en la mejora de la AV. Tampoco hubo diferencias en la mejora de la celularidad ni en la proporción de pacientes que alcanzó la celularidad 0 en CA, que mejoró significativamente desde inicio en los tres grupos. El riesgo de sufrir EA podría ser ligeramente mayor en los grupos que recibieron dexametasona en aplicador, especialmente en el de dosis más alta (calidad moderada). El GE considera que el balance no favorece a ninguno de los tratamientos.

Prednisolona acetato vs Dexametasona fosfato en iontoforesis.

El otro ECA identificado incluyó 193 participantes y comparó la dexametasona fosfato solución (EGP-437) administrada por iontoforesis transescleral (EyeGate® II Drug Delivery System) (n=96) con prednisolona acetato 1% solución oftálmica (n=97) durante 28 días en pacientes con UAA, y evaluados a los 56 desde el inicio del tratamiento (28 días después de la última dosis de tratamientos).²⁸

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada. Esto es debido al riesgo de sesgo de selección asociado a la falta de información sobre el proceso de generación de la secuencia de aleatorización y ocultación de la misma. Por otro lado, la gravedad de la uveítis entre los grupos no era comparable al inicio del estudio.

El GE considera que los tratamientos son similares, y que el balance entre riesgos y beneficios no favorece a ninguno de los tratamientos evaluados, al no mostrar la evidencia diferencias entre ellos en la AV a los 29 días, la proporción de pacientes que alcanzaron celularidad 0 a los 56 días ni en el riesgo de sufrir EA.

El GE considera que la presentación de la prednisolona en acetato hace innecesario el uso de medidas para aumentar la permeabilidad epitelial de los tratamientos para la UA.

Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación

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 de un grupo de fármacos ampliamente disponible y utilizado por lo que no presenta nuevos problemas de aplicabilidad. Sin embargo, algunos de los corticoides evaluados que presentan un balance entre

beneficios y daños favorable, como el difluprednato o el loteprednol, no están disponibles en el nuestro contexto.

6.1.2. Antiinflamatorios no esteroideos

Como ya se ha indicado, en el momento actual, el *gold standard* en el tratamiento de las manifestaciones inflamatorias de la UA son los corticoides tópicos asociados a midriáticos tópicos (Islam et al. 2010; Espinosa et al. 2017). Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden favorecer el ahorro en el uso concomitante de corticoides tópicos favoreciendo la reducción de sus EA asociados.

Recomendaciones

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).

Justificación

El GE considera que la calidad de la evidencia es baja, los ECA identificados son antiguos y no existen ECA que evalúen los AINE de reciente introducción. Por tanto, considera que no puede hacer 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 del GE, así como algunos estudios publicados de bajo nivel de evidencia, indican que los nuevos AINE tópicos podrían ser de utilidad como tratamiento coadyuvante en el tratamiento de las manifestaciones de la UA como el edema macular (EM) asociado, por lo que se hace una recomendación de buena práctica clínica.

Justificación detallada

Se identificaron tres ECA que evaluaron dos AINE, tolmetín e indometacina, frente a diferentes corticoides como prednisolona fosfato,^{20, 23} betametasona fosfato,²³ y dexametasona.²⁹

Tolmetín frente a prednisolona y betametasona fosfato

Dos ECA con un total de 105 participantes compararon el efecto tópico de la prednisolona fosfato 0,5% frente al AINE tolmetín sódico 5%.^{20, 23} Los autores del estudio utilizaron una escala no validada basada en signos y síntomas para evaluar la curación; el GE no consideró esta medida de resultado como relevante. Uno de los ECA evalúa además el escozor ocular en el momento de la aplicación de la gota.²³ Se trata de estudios antiguos, con una calidad global de la evidencia que se consideró baja debido al pequeño tamaño de muestra e imprecisión asociada al IC amplio que cruza la línea de no efecto en la única medida de resultado relevante pero no crítica evaluada, y a la posibilidad de riesgo de sesgo de selección, realización y notificación.

El GE considera que no es posible saber cuál es el balance de los efectos entre tolmetín y prednisolona fosfato. Los resultados provenientes de la evidencia no muestran diferencias entre los tratamientos en una escala no validada de signos y síntomas. Además, los resultados de la evidencia muestran una tendencia a mayor riesgo de sufrir escozor ocular pasajero en la inoculación de tolmetín, pero la diferencia no es estadísticamente significativa y muestra una alta imprecisión.

El ECA llevado a cabo en 1985 por Dunne et al evaluó una solución oftálmica de betametasona fosfato disódico 0,1% (n=20) frente a tolmetín sódico dihidratado 5% (n=21) en la misma muestra de pacientes con UAA no granulomatosa, durante 21 días.²³ El estudio no utilizó medidas de resultado de eficacia relevantes para el GE. Un 30% de los pacientes que recibieron tolmetín sufrieron escozor ocular frente a ninguno en el grupo que recibió Betametasona.

El GE considera que, en base a la evidencia identificada, no es posible emitir un juicio sobre el balance entre los efectos deseables e indeseables de tolmetín frente a betametasona.

Indometacina frente a Dexametasona

Se identificó un ECA multicéntrico con un total de 49 participantes que evaluó la eficacia de la aplicación tópica de indometacina 1% (n=25) frente a una preparación de dexametasona 0,1% (n=24) en pacientes con UAA no granulomatosa tratados durante 14 días.²⁹

La calidad global de la evidencia sobre los efectos fue considerada baja, debido al riesgo de sesgo de selección y de realización asociado al proceso de aleatorización y la falta de cegamiento de los pacientes en la única variable de resultado crítica evaluada en el estudio (AV). En la variable de resultado que evalúa la tasa de EA, se observa además imprecisión asociada al bajo número de pacientes incluidos en la muestra y al amplio IC que cruza la línea de no efecto y los umbrales de decisión clínica.

En el balance entre efectos deseables e indeseables, la evidencia muestra que no hay diferencia entre las intervenciones en la mejora de la AV ni en el riesgo de EA. El GE considera que, en base a la escasa evidencia y calidad baja de la misma, no es posible saber cuál es el balance entre riesgos y beneficios de las intervenciones.

Otras consideraciones: La experiencia clínica de uso del GE, así como evidencia de baja calidad fuera del cuerpo de evidencia incluido en la RS, indican que los nuevos AINE tópicos tipo nepofenaco y bromfenaco podrían ser de utilidad como tratamiento coadyuvante tanto en el tratamiento de las manifestaciones de la UA como el EM asociado.³⁰⁻³² Sin embargo, faltan estudios prospectivos controlados bien diseñados para evaluar la eficacia de los AINE tópicos en uveítis. En el momento actual, existe escasa evidencia en la que basar esta práctica clínica.

Equidad, aceptabilidad, factibilidad de la implementación

El GE, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad en el acceso al tratamiento, y que es probable que los AINE sean aceptables 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.

6.1.3. Inmunomoduladores sintéticos convencionales

Recomendaciones

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).

Justificación

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 recidivas. En caso de necesidad de alternativa, en base a su propio criterio el GE considera que debe utilizarse el metotrexato y establece una recomendación de buena práctica.

Justificación detallada

Se identificó un único ECA sobre un único inmunomodulador sintético convencional, la sulfasalazina, en 22 participantes con UA aguda HLA-B27 positiva asociada a espondilitis anquilosante con inflamación intestinal (Benítez del Castillo et al 2000).³³ El estudio evaluó durante 36 meses los efectos de la sulfasalazina (n=10) frente a no tratamiento específico (n=12) para prevenir las recurrencias y reducir la gravedad de la UA.

La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada baja. Esto es debido al riesgo de sesgo asociado al método de generación de la secuencia de aleatorización y a la ocultación de la secuencia aleatoria, además de que se incluyó un tamaño de muestra muy bajo.

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia muestra que la sulfasalazina mejora la AV y disminuye el riesgo de sufrir recidivas cada año. Aunque no se informa de la ocurrencia de EA, según la experiencia del GE, no es razonable que en un seguimiento de 3 años no se produzca ningún EA asociado al tratamiento. A pesar de ello, y en base a la evidencia sobre los efectos deseables del tratamiento y su propia experiencia de uso clínico del tratamiento, el GE considera que los beneficios de la sulfasalazina probablemente superen a los riesgos por el que el balance es probablemente favorable.

Otras consideraciones: Fuera del cuerpo de evidencia identificado en la RS, dos estudios no ECA de muy baja calidad mostraron consonancia con la posible mejora en el número de recidivas en pacientes con distintos diagnósticos (idiopáticas, asociadas a HLA-B27 y a espondiloartritis) que reciben sulfasalazina.^{34, 35}

Otros fármacos inmunomoduladores sintéticos convencionales

No se identificó ningún ECA que evaluara otros inmunomoduladores convencionales en pacientes con UA, sin embargo, fuera del cuerpo de evidencia incluido en la RS, un estudio prospectivo en 10 pacientes con ≥ 3 brotes de UAA de origen no infeccioso ni tumoral que recibieron metotrexato, mostró una posible reducción del número de brotes año en

comparación con el año previo.³⁶ La experiencia clínica en el uso de metotrexato del GE va en el mismo sentido.

Equidad, aceptabilidad, factibilidad de la implementación

El GE, en base a su propio criterio, considera que la sulfasalazina es un fármaco de bajo coste, que probable sea aceptable, dado que se trata de un tratamiento oral con pocos y tolerables efectos adversos según su experiencia clínica. Así mismo, considera que la equidad se podría ver aumentada probablemente por la utilización de este inmunomodulador y que no existen problemas asociados a su implementación.

6.1.4. Inmunomoduladores biológicos

Recomendaciones

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).

Justificación

Se ha emitido una recomendación débil a favor sobre el uso de adalimumab, teniendo en cuenta que la calidad de la evidencia sobre los efectos es baja y que el balance riesgo beneficio se ha considerado probablemente favorable a la intervención. 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 uveítis refractaria o recurrente y otra en contra del uso de etanercept y fármacos anti-IL17A para las UA en general. Estas dos recomendaciones han sido emitidas en base a la experiencia clínica del GE y a estudios no ECA de baja calidad identificados por el GE fuera del cuerpo de evidencia revisado.

Justificación detallada

Anti TNF: Adalimumab

Se identificó un único ECA con un total de 25 participantes, de los cuales 15 eran pacientes con UA, que evaluó la eficacia y seguridad del inhibidor de TNF α adalimumab en pacientes con uveítis refractaria a pesar de la terapia inmunosupresora estándar. Compararon los pacientes tratados con adalimumab, corticoides a dosis altas en pauta descendente e inmunosupresor estándar (n=10) con pacientes tratados únicamente con corticoides a dosis altas en pauta descendente e inmunosupresor estándar (n=15) durante 3 meses. A las 12 semanas, si no había mejoría, se permitía un rescate con el paso de pacientes al grupo que recibía el fármaco biológico (n=10).³⁷

La calidad global de la evidencia sobre los efectos fue considerada baja. Esto es debido a que la evidencia proviene de un solo estudio que presenta cierto carácter indirecto dado que no todos los pacientes incluidos al inicio tienen UA, al pequeño tamaño de muestra y a que en algunas variables el IC es amplio o muy amplio, cruzando alguno de los umbrales de decisión clínica.

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, los resultados muestran que el tratamiento adicional de Adalimumab en pacientes refractarios que ya toman corticoides a dosis altas en pauta descendente e inmunosupresor estándar, mejora la agudeza visual y la proporción de pacientes que mejoran su AV (100% vs. 60%), y disminuye el riesgo de sufrir un aumento de actividad de la uveítis (RR 0,14 (0,02 a 0,90); 630 menos por 1000 (de 718 menos a 73 menos). Por otro lado, aumenta significativamente el riesgo de infecciones y eventos adversos intestinales. Además, podría haber una tendencia a mayor riesgo de eventos cardíacos. El GE considera que estos efectos indeseables son leves y que, por tanto, dados sus beneficios, el balance probablemente favorece a la intervención.

Otros fármacos biológicos: Varios estudios de baja calidad fuera del cuerpo de evidencia incluido en la RS, muestran una posible eficacia de certolizumab³⁸⁻⁴⁰ y golimumab⁴¹ para el tratamiento de la uveítis en pacientes con espondiloartritis.

El GE, en base a su propio criterio, considera que el balance entre efectos deseable e indeseados no es favorable a etanercept ni a los fármacos anti-IL17A en general para las UA.

Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación

El GE, en base a su propia experiencia, 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 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.

Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes con UA

El GE, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

Los desenlaces considerados clave para la toma de decisión fueron la mejora de la agudeza visual, reducción de la celularidad en CA y la reducción de recidivas; e importantes *patient reported outcomes* (PROs: mejora de la actividad, capacidad visual, instrumentos de CVRS genéricos y específicos de oftalmología), los EA y toxicidad al fármaco.

6.2. En pacientes con uveítis no anteriores, no infecciosas, no neoplásicas, no asociadas a enfermedad desmielinizante; ¿cuál es la eficacia y 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 visión.⁴² 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 acarrea.⁴³⁻⁴⁵ Pueden limitarse al ojo o aparecer como manifestaciones de enfermedades sistémicas subyacentes.⁴⁶ El tratamiento con corticoides suele ser el abordaje inicial de estos pacientes,^{47, 48} pero en muchos casos son necesarios otros tratamientos inmunosupresores para el control de la enfermedad.⁴⁹

6.2.1. Corticoides

El tratamiento con corticoides puede ser eficaz para prevenir daños permanentes y complicaciones, evitando en gran medida el impacto en la calidad de vida de los pacientes derivados del empeoramiento de su función visual, así como reduciendo los costes asociados a estas enfermedades.

Recomendaciones

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 HTA y 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 protección ósea con tratamiento antirresortivo.⁵⁰

Justificación

Se ha emitido una recomendación fuerte a favor del uso de corticoides sistémicos en pacientes NANIND, tanto orales como intravenosos, a pesar de la escasa y limitada calidad de la evidencia. Esta falta de evidencia probablemente se deriva de la ausencia de ensayos que evalúen una terapia que ya se usa ampliamente en práctica clínica habitual 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, se han emitido, en base a al criterio propio del GE, tres recomendaciones de BPC que complementan a la anterior acerca de las uveítis graves y bilaterales tratadas con corticoides sistémicos, la dosis mínima dosis 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 y el criterio del GE en base a su experiencia en la práctica clínica habitual. 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 obtenida. 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 acerca de la elección del implante de liberación sostenida de corticoide, la bajada progresiva de la dosis de corticoides orales, la necesidad de una consulta de oftalmología especializada para administración de las terapias locales, y la monitorización de algunos parámetros del paciente durante el tratamiento.

Justificación Detallada

Corticoides sistémicos

Se identificó un único ECA que comparó a los 6 meses el uso del corticoide sistémico Metilprednisolona intravenoso (1000 mg durante 3 días consecutivos) frente a placebo en 34 pacientes de entre 10 y 70 años de edad con Enfermedad de Behçet con UP o vasculitis retiniana.⁵¹

La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja, debido a que proviene de un único estudio que presenta riesgo de sesgo de selección y desgaste, así como imprecisión asociada a un bajo número de pacientes e IC amplios que cruzan la línea del no efecto y sugieren la posibilidad de efecto beneficioso, no efecto o efecto desfavorable.

En el balance de los efectos derivados de la evidencia obtenida, los resultados muestran que los corticoides sistémicos, a los 6 meses, podrían mejorar la AV y disminuir el riesgo de recidivas. No han demostrado mejorar la calidad de vida visual ni tampoco aumentar el riesgo de EA. El GE considera que, en el balance, la baja calidad de la evidencia no permite establecer diferencias entre los efectos beneficiosos y el riesgo entre el uso de corticoides sistémicos y el placebo para el tratamiento de las uveítis NANIND.

Otras consideraciones: Sin embargo, otros estudios fuera del cuerpo de evidencia revisado, indican una posible mejora en calidad de vida visual medida con el índice NEI-VFQ-25, aunque la mejoría con corticoides sistémicos fue más gradual que en los pacientes que recibieron implantes de acetónido de fluocinolona (FA). Solo aquellos con peor calidad visual y que recibieron implante mantuvieron la mejoría a 3 años.⁵² Existe también evidencia de baja calidad, aunque concordante con lo observado en otras patologías, que sugiere que el uso de una mayor dosis de corticoides asocia mayor número de eventos adversos en uveítis NANIND.⁵³

Además, existe 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. Sin embargo, posiblemente debido a su amplio uso en práctica clínica habitual desde hace décadas (Wakefield

1986)⁵⁴ y por los buenos resultados percibidos, no existen ensayos clínicos de calidad que avalen su uso. Su papel en el control agudo de la inflamación está ampliamente aceptado; se utilizan a dosis altas en pacientes con afectación grave, y a dosis medias-bajas como terapia puente en pacientes de menor gravedad, al iniciar el tratamiento con un inmunomodulador sintético convencional cuyo efecto es habitualmente más lento. Los glucocorticoides sistémicos pueden pautarse como bolos intravenosos de metilprednisolona (125 a 500 mg/día, habitualmente durante 3 días), seguidos de prednisona o equivalente a dosis de 0,5 mg/kg/día en pauta descendente, o como corticoides orales a dosis de prednisona 0,5-1 mg/kg/día (o equivalente) en pauta descendente. El objetivo en ambos casos es la suspensión de los mismos o su mantenimiento con dosis mínimas (≤ 5 mg/día).⁵⁵

Por todo lo anterior, y pese a la baja calidad de la evidencia, el panel recomienda el uso de corticoides sistémicos para el tratamiento de las uveítis NANIND, sobre todo en el momento agudo en uveítis con riesgo de pérdida de visión, o como terapia puente previa al inicio de inmunomoduladores de acción más lenta si fuera preciso.

Inyecciones de corticoides

Pese a que no se ha identificado evidencia con calidad suficiente para apoyar el uso de las inyecciones perioculares en pacientes con brote agudo de uveítis NANIND, el GE considera que su amplia utilización en práctica clínica habitual con buenos resultados percibidos indica que puede ser beneficioso en casos moderados-graves que precisen control rápido de la inflamación. Tampoco fueron identificados ECA que evalúen el uso de inyecciones intravítreas de corticoide libre. El GE desaconseja su uso basándose en su experiencia clínica dado que ha sido desplazado por opciones percibidas como más seguras y eficaces (inyecciones subtenonianas, implantes intravítreos) en la práctica clínica habitual.

Los hallazgos positivos identificados en pacientes con edema macular uveítico (EMU),⁵⁶ y que son detallados en el apartado correspondiente de la pregunta 3 de este informe, sugieren un potencial beneficio de la vía supracoroidea en pacientes con uveítis NANIND en general, aunque actualmente se encuentra en estudio con resultados prometedores para esta población.

Implantes de corticoides

Se identificaron un total de 3 ECA que comparan el implante de Dexametasona en dos dosis diferentes y frente a placebo,⁵⁷ y el implante de FA frente a placebo o cuidado habitual.^{58, 59} Dos ECA adicionales evalúan 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).^{60, 61}

En un ECA que incluyó 229 pacientes (dosis 0,70 mg n=77; dosis 0,35 mg n=76; placebo n=76) con UI o UP y pérdida de agudeza visual debida a la uveítis, sin medicaciones concomitantes, se compararon dos dosis de dexametasona (0,35 y 0,70 mg) entre ellas y con placebo.⁵⁷

La calidad global de la evidencia fue considerada entre moderada y baja en la comparación entre las dos dosis del implante de dexametasona y el placebo, y baja en la comparación entre ambas dosis de implante. Esto se debe a que se trata de un solo estudio en el que en ciertas variables de resultado se detecta imprecisión debida al bajo número de participantes y amplio IC que puede incorporar efecto favorable y no diferencia y en ocasiones efecto desfavorable.

En el balance de los efectos, la evidencia muestra que ambas dosis mostraron mejoría en la agudeza visual a 8 semanas, alcanzando ausencia de Haze vítreo con ambas dosis a 8 semanas, y disminuyendo la necesidad de terapia de rescate con ambas dosis a 3 semanas y a 26, así como la celularidad en CA a 8 semanas. No se observó mejoría en la calidad de vida relacionada con la visión a 8 y 26 semanas. Se observó un discreto aumento no significativo de efectos adversos no graves y graves frente a placebo. así mismo, la evidencia muestra que el tratamiento con implante intravítreo de *Dexametasona dosis alta* comparado con *dosis baja* no presenta diferencias significativas en la mejoría de la agudeza visual ni al alcanzar ausencia de Haze vítreo, si bien podría existir un efecto discreto en reducción de la celularidad en CA y en una menor necesidad de terapia de rescate, aunque la calidad de la evidencia es baja. Tampoco hay diferencias en la mejoría de la calidad de vida visual. No se observaron diferencias importantes en cuanto a la aparición de efectos adversos graves y no graves.

El GE considera que el balance es favorable al implante de dexametasona a ambas dosis en comparación con placebo, y que podría favorecer al implante a dosis altas (70 mg) frente a las dosis bajas (35 mg) ya que presenta resultados discretamente mejores, aunque la diferencia del efecto es pequeña y la calidad de la evidencia es baja. Los implantes intravítreos de dexametasona están indicados en ficha técnica para el tratamiento de las uveítis no infecciosas del segmento posterior del ojo.

Los dos ECA identificados que evaluaron el implante de 0,18 mg de FA frente a placebo o cuidado habitual, incluyeron 129 y 146 pacientes respectivamente.^{58, 59}

La calidad global de la evidencia fue considerada entre moderada y baja, debido sobre todo al riesgo de sesgo de realización asociado a la falta de enmascaramiento y al bajo número de pacientes que en alguna variable presentó riesgo de imprecisión por IC amplios que incluyeron la posibilidad de efecto favorable y no efecto.

La evidencia muestra que el tratamiento con implante quirúrgico de FA de 0,18 mg frente a placebo o tratamiento habitual podría mejorar la agudeza visual a 12 y a 36 meses, reducir el número de recidivas a 6, 12 y 36 meses y aumentar el tiempo hasta fallo del tratamiento a 36 meses. Así mismo, podría conseguir ausencia de Haze vítreo y de células en CA a 6 meses, pero ninguno de estos dos efectos se observa a 36 meses. No se observó una mayor incidencia de efectos adversos graves a 24-36 meses. Los beneficios parecen superar a los riesgos con este tipo de tratamientos, los efectos de los implantes de corticoides son grandes durante el primer año y pequeños al tercer año. Extrapolando resultados de otros estudios, el GE considera que los efectos deseables a los 24 meses son moderados.

Otras consideraciones: Pese a que no se puede extraer a partir de la evidencia obtenida, el GE considera que en la práctica clínica se observa que existe riesgo de aumento de la PIO y cataratas en menor medida, cuestión que apoyan estudios fuera de esta evidencia.^{62, 63} El uso de implantes dexametasona y de implantes quirúrgicos de FA podría ser especialmente apropiado para el tratamiento de las uveítis NANIND en pacientes que presenten enfermedad limitada al ojo, dado que se trata de una terapia sin efecto sistémico y no cubriría una posible afectación extraocular, en pacientes con afectación unilateral dado el carácter local del tratamiento, y pseudofáquicos, dado el potencial desarrollo de cataratas en pacientes con cristalino preservado, así como en pacientes ancianos o en aquellos con patologías concomitantes que desaconsejen o contraindiquen el uso de inmunomoduladores o biológicos.

No existe evidencia que compare la efectividad de un tipo de implante frente a otro (dexametasona frente a FA), si bien, 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.

Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación de los corticoides

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 depende 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. La necesidad de instalaciones habilitadas y material para la administración de fármacos intravítreos.

6.2.2. Inmunomoduladores sintéticos convencionales

Las uveítis no anteriores no infecciosas, en especial las UP, pueden afectar de forma grave y permanente a la visión, llegando a producir ceguera. El tratamiento inmunosupresor puede ser eficaz para prevenir daños permanentes y complicaciones, evitando en gran medida el impacto en la calidad de vida de los pacientes derivados del empeoramiento de su función visual, así como reduciendo los costes asociados a estas enfermedades.

Recomendaciones

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, la enfermedad sistémica de base, la tolerancia al fármaco, y la experiencia de uso y 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.

Justificación

Se 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 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), ciclosporina, metotrexato, tacrolimus y azatioprina. Existe escasa evidencia que compare la eficacia de distintos inmunomoduladores sintéticos convencionales, 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, la experiencia y disponibilidad del fármaco, y 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 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 basado en su experiencia, 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 asociadas a enfermedades sistémicas que requieran este tratamiento. Dado su perfil de seguridad y la escasa evidencia, se recomienda principalmente en casos refractarios a otros tratamientos o si su indicación depende de otro tipo de afectación extraocular. Además, aunque existe evidencia acerca de un posible efecto beneficioso de sirolimus administrado localmente, no es posible recomendar su uso dado que no ha sido comercializado actualmente. No existen datos que permitan recomendar a favor o en contra de otros inmunomoduladores sintéticos convencionales no incluidos en nuestra revisión, como salazopirina, clorambucilo o leflunomida. Por último, se ha elaborado una consideración clínica sobre la forma de administración de metotrexato según la dosis utilizada.

Justificación detallada

Ácido micofenólico/micofenolato de mofetilo

En la revisión de la evidencia se identificaron tres ECA, uno que compara el ácido micofenólico frente a control⁶⁴ y dos que lo hacen frente a metotrexato.^{65, 66}

Ácido micofenólico versus control

Se identificó un ECA llevado a cabo en Alemania con 41 pacientes adultos con UI, UP o panuveítis activa que requerían terapia sistémica, que compara la eficacia y seguridad del ácido micofenólico (1440 mg/d vía oral) con un grupo control.⁶⁴ Los pacientes de ambos grupos recibieron prednisolona oral. Este estudio fue terminado tempranamente debido a que no fue posible reclutar los 144 pacientes estimados.

La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada muy baja, debido al riesgo de sesgo de selección y realización asociado a que se trata de un estudio abierto y a la falta de información sobre el proceso de aleatorización y ocultación de la asignación, así como a la imprecisión detectada debido al bajo número de participantes y amplio IC que cruza la línea de no efecto e incorpora la posibilidad de efecto favorable y desfavorable.

En el balance de los efectos, la evidencia muestra que el ácido micofenólico frente a placebo no parece tener beneficios sobre la AV, el haz vitreo o el deterioro de células en CA, pero podría resultar en una reducción significativa de las recidivas y un aumento del tiempo hasta fallo de tratamiento medido como supervivencia libre de recaídas a los 15 meses, sin aumentar el riesgo de sufrir EA de cualquier gravedad.

El GE considera que es difícil extraer una conclusión sobre el balance entre efectos deseables e indeseables dada la baja certeza de los resultados; sin embargo, en base a su propia experiencia clínica y a la existencia de estudios fuera del cuerpo de evidencia revisado que van en la misma dirección de un posible efecto beneficioso de la intervención (Chen et al 2020), considera que el balance está probablemente a favor del uso de micofenolato en pacientes que reciben corticoides pero sobre los que no se consigue un control suficiente de la enfermedad.

Micofenolato de mofetilo versus metotrexato

Se identificaron dos ECA que evalúan la eficacia y seguridad del metotrexato en comparación con el micofenolato de mofetilo.^{65, 66} Ambos estudios incluían pacientes >16 años con UI, UP o panuveítis activa en al menos un ojo cortico-dependiente y/o con una enfermedad que requiera inmunosupresión. Los pacientes no podían haber utilizado inmunosupresores antes. El estudio de 2014 se realizó en India con solo 80 pacientes,⁶⁵ y el de 2019 fue multinacional incluyendo 216 pacientes (417 ojos).⁶⁶ En ambos estudios se permitía el uso de corticoides orales y en el de 2019 además corticoides tópicos e inyecciones perioculares e intravítreas en los primeros 90 días tras la aleatorización.

La calidad global de la evidencia se ha estimado baja, debido a la falta de cegamiento de los pacientes y a la imprecisión asociada al tamaño de muestra e IC amplios que en algunos casos cruzan la línea de no efecto sugiriendo tanto efecto favorable como no diferencia en algunas variables críticas. Se realizó metaanálisis de las variables éxito del tratamiento y eventos adversos, de las cuales solo la última fue considerada crítica para la toma de decisiones por el GE.

Ambos tratamientos demostraron mejoría en AV y en efecto ahorrador de corticoides sin diferencias significativas entre tratamientos, aunque numéricamente el efecto fue mayor en los pacientes que recibieron metotrexato en ambos estudios. Ambos tratamientos fueron seguros

y bien tolerados, sin diferencias en términos de seguridad, y sin que se pueda concluir que el balance favorezca a ninguno.

Otras consideraciones: tanto la experiencia clínica del GE como otra evidencia de baja calidad procedente de estudios no incluidos en la RS van en esta misma dirección en cuanto a considerar ambos tratamientos eficaces y seguros para el tratamiento de la uveítis NANIND, y como posibles agentes en la reducción de necesidad de corticoterapia sistémica.⁶⁷⁻⁶⁹

El micofenolato sódico, a diferencia de micofenolato mofetilo, no es un profármaco del ácido micofenólico, y la absorción de su metabolito activo se produce en el intestino delgado. No existen diferencias en cuanto a la efectividad de ambos fármacos en otras patologías y en general micofenolato sódico suele ser mejor tolerado,^{70, 71} pero en el tratamiento de las uveítis NANID, Micofenolato de mofetilo es el que presenta evidencia favorable. No existen estudios que comparen ambos tratamientos para pacientes con NANIND. El GE, en base a su propia experiencia clínica considera que ambas formas de micofenolato se pueden agrupar en una única recomendación.

Ciclofosfamida

Ciclofosfamida versus placebo

Se ha identificado un único ECA cruzado llevado a cabo en Irán con 35 pacientes (edad no reportada) con enfermedad de Behçet con afectación ocular que compara ciclofosfamida (1 g/m² mensual durante 3 meses) con placebo.⁷² Todos los participantes recibieron además prednisolona (0,5 mg/kg/día). Los pacientes fueron cambiados de grupo a los 3 meses. El estudio no hace periodo de *wash-out*, y los resultados no se reportan desagregados por periodo.

La calidad global de la evidencia fue considerada baja debido al riesgo de sesgo de selección y realización debido a la ausencia de información sobre la aleatorización y cegamiento, y a la imprecisión asociada al escaso número de pacientes incluidos.

En este estudio, ciclofosfamida mostró mejoría en agudeza visual media en pacientes con enfermedad de Behçet con afectación ocular y podría aumentar la proporción de pacientes que experimentan alguna mejora en su AV en algunos casos, sin aportar datos sobre la seguridad del fármaco. El GE, de acuerdo con la evidencia obtenida en la RS, a su propio criterio y experiencia en referencia a los posibles daños, y apoyado por otros estudios no incluidos en la RS que indican posibles efectos adversos considerables y suspensión del tratamiento,⁷³⁻⁷⁶ considera que los beneficios de la ciclofosfamida son de pequeña magnitud, por lo que probablemente no superan en la mayoría de las situaciones a los daños potenciales.

El GE considera que el uso de ciclofosfamida en el tratamiento de las uveítis NANIND puede estar justificado si están asociadas a enfermedades sistémicas en las que este tratamiento haya mostrado eficacia, como por ejemplo en vasculitis sistémicas asociadas a ANCA. No hay datos de calidad que apoyen su uso en NANIND idiopáticas, por lo que su utilidad quedaría restringida a casos con falta de respuesta a otros tratamientos inmunosupresores con perfil de eficacia más apoyado por la evidencia y con mejores datos de seguridad. En casos graves que requieran tratamiento intensivo y de acción rápida, se puede valorar la inducción de remisión con ciclofosfamida y el posterior uso de otro inmunomodulador sintético convencional más seguro, tal y como se plantea en otras enfermedades sistémicas.

Ciclosporina

La ciclosporina está indicada en ficha técnica para el tratamiento de la UI o UP no infecciosa, refractaria, activa con riesgo de pérdida de visión, y en uveítis en la enfermedad de Behçet. La

RS ha identificado dos estudios de muy baja calidad que evaluaron la ciclosporina frente a prednisona,⁷⁷ y frente a tacrolimus.⁷⁸

Ciclosporina versus prednisolona

Un ECA comparó la eficacia y seguridad de la ciclosporina con la prednisolona.⁷⁷ Este estudio fue llevado a cabo en EEUU con 56 pacientes mayores de 10 años con uveítis activa bilateral. La edad media fue de 38 años y el 64% eran mujeres. Además de la medicación sistémica asignada por aleatorización, se permitía el uso de cualquier medicación tópica. Los pacientes que no experimentaron éxito terapéutico a los 3 meses cambiaron de grupo, por lo cual solo se incluyen resultados a 3 meses.

Ciclosporina versus tacrolimus

Se ha identificado un ECA que compara la eficacia y seguridad de ciclosporina y tacrolimus a los 3 meses.⁷⁸ Se incluyeron 37 pacientes con UP crónica con riesgo de ceguera. En este estudio se permitía el uso de prednisolona.

La calidad de la evidencia con ciclosporina es globalmente muy baja, debido a que ambos estudios presentan riesgo de sesgo de asignación y realización asociados al proceso de aleatorización y al cegamiento, pérdidas de seguimiento, e imprecisión debida bajo número de participantes y amplios IC, principalmente.

En el balance entre beneficios y riesgos, frente a prednisona, ciclosporina no pudo demostrar mejoría en los parámetros analizados, incluyendo agudeza visual y haze vítreo, con mayor riesgo de aparición de efectos adversos leves comparado con prednisona.⁷⁷ El GE considera que el balance no favorece a ninguno de los tratamientos. Frente a tacrolimus, ciclosporina no mostró mejoría en AV ni en otros parámetros oculares, y tuvo peor perfil de seguridad (hipertensión arterial, hipercolesterolemia). El beneficio es inapreciable y no favorece ni la intervención ni la comparación.

Otras consideraciones: estudios de baja calidad y series de casos fuera de la evidencia revisada sí apoyan el uso de ciclosporina en pacientes con uveítis y enfermedad de Behçet.⁷³ Por otro lado, se trata de uno de los pocos fármacos con indicación en ficha técnica para el tratamiento de las uveítis y se utiliza de forma habitual en práctica clínica.

El GE considera que, en base a todo lo anterior y a su propio criterio y experiencia, aunque la evidencia que apoya el uso de ciclosporina en uveítis NANIND es limitada, es posible recomendar su uso.

Metotrexato

Se identificaron dos ECA descritos anteriormente que evaluaron la eficacia y seguridad del metotrexato en comparación con el micofenolato de mofetilo (ver apartado anterior sobre este último fármaco).^{65, 66}

La calidad global de la evidencia fue considerada baja debido a los motivos ya descritos. Ambos tratamientos demostraron eficacia en el control de la enfermedad sin diferencias comparativas significativas, y fueron seguros y bien tolerados. El GE considera que no se puede concluir que el balance favorezca a uno sobre otro

Otras consideraciones: Por experiencia en otras enfermedades, se recomienda valorar la administración de metotrexato por vía subcutánea a partir de dosis iguales o superiores a 15 mg semanales, dada su mayor biodisponibilidad comparado con la vía oral.⁷⁹

Sirolimus

Se identificaron tres ECA que evaluaron la aplicación local de sirolimus frente a una dosis control,^{80, 81} y diferentes dosis entre sí.⁸⁰⁻⁸²

Sirolimus versus control

Se identificaron dos ECA que evalúan la eficacia y seguridad de sirolimus local (sirolimus 880 mcg o 440 mcg, intravítreo o subconjuntival) con un grupo control (sirolimus 44 mcg) a los 6 meses.^{80, 81} Los estudios SAKURA se llevaron a cabo en más de 15 países e incluyeron pacientes >18 años con UP, UI o panuveítis activa no infecciosa (haze vítreo > 1+) y agudeza visual de al menos 19 (según el *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study letters*) en el ojo del estudio y al menos 20 en el otro ojo.

Sirolimus dosis alta versus dosis baja

Tres ECA comparan la eficacia y seguridad entre diferentes dosis activas de sirolimus: 880 mcg versus 440 mcg,^{80, 82} y sirolimus 1320 mcg versus 352 mcg.⁸³ Además, otro estudio reporta los resultados del análisis post-hoc para los resultados combinados de los estudios SAKURA 1&2.⁸¹

La calidad global de la evidencia para la comparación de Sirolimus frente a control fue considerada entre moderada y baja, debido a que la evidencia presenta imprecisión debido al amplio intervalo de confianza que incluye la posibilidad de efecto beneficioso y no efecto o incluso daño en alguna variable. En la comparación entre ambas dosis (880 vs 440 mcg), la calidad global fue considerada entre baja y muy baja, debido al riesgo de sesgo asociado al cegamiento y a la existencia de pérdidas de seguimiento en algunos casos, e imprecisión asociada a un bajo número de participantes en algunas variables y amplios IC que sugieren la posibilidad de efecto favorable y desfavorable.

En los resultados derivados de la evidencia, el uso de sirolimus como terapia local (intravítrea o subconjuntival) frente a control (44mcg) en un seguimiento de 6 meses, no mostró diferencias en cuanto a mejoría de AV en ninguna de las dos dosis evaluadas (440 y 880 mcg), con una posible mayor probabilidad de producir una ligera reducción del Haze vítreo con ambas dosis (56 más por 1000 y 71 más por 1000, respectivamente) y una pequeña mejoría no significativa frente a grupo control en reducción de recidivas, medido como necesidad de medicación de rescate, solamente con la dosis de 440 mcg (82 menos por 1000). No se observaron diferencias significativas en cuanto al riesgo de producir EA con esta dosis, pero sí con 880 mcg (90 más por 1000; 1,48 (de 1,03 a 2,15)).

Los resultados sobre el tratamiento con sirolimus a dosis alta (880mcg) frente a dosis baja (440 mcg), no mostró diferencias en la mejora en AV, reducción del Haze vítreo, necesidad de terapia de rescate o reinyecciones, reducción de celularidad en CA, calidad de vida visual o riesgo de EAs.

El GE considera que, en base a los resultados mostrados en la evidencia, el balance entre efectos entre las dosis efectivas frente a control, probablemente favorece la intervención (tratamiento con sirolimus), mientras que, el balance entre dosis altas y dosis bajas de sirolimus no favorece a una sobre la otra.

Otras consideraciones adicionales: sirolimus no ha sido comercializado para su administración local, por lo que no se puede recomendar su uso ya que no está disponible en el mercado. Teniendo en cuenta estrictamente los resultados de la evidencia revisada, el GE considera que se puede considerar como alternativa en el tratamiento de las uveítis NANIND en caso de fallo a otros tratamientos con más evidencia, experiencia y disponibilidad.

Tacrolimus

La RS identificó un único estudio descrito anteriormente que comparó la eficacia y seguridad de tacrolimus frente a ciclosporina (ver apartado sobre este último fármaco).⁷⁸ No fueron identificados ECA que compararan tacrolimus frente a placebo o control.

La calidad de la evidencia fue considerada globalmente muy baja. Los resultados muestran que tacrolimus frente a ciclosporina no produce mejora en los parámetros analizados, incluyendo AV, sin diferencias en cuanto a efectos adversos. El balance de los efectos no favorece a ninguno de los dos tratamientos sobre el otro, aunque el GE considera que no se puede extraer una conclusión sobre estos tratamientos dada las limitaciones de la evidencia; en base a su propio criterio y experiencia, y a estudios no ECA que indican un posible balance positivo de tacrolimus en pacientes con uveítis NANIND,⁸⁴⁻⁸⁶ considera que los beneficios del uso de tacrolimus probablemente superan a los daños.

Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación de los corticoides

El GE, en base a su propio criterio, considera que la intervención puede aumentar la equidad. Si bien es cierto que el acceso a unidades de uveítis no es uniforme ni universal, sí lo es el acceso a estos tratamientos. Por otro lado, considera que es probable que el tratamiento de las uveítis NANIND con inmunomoduladores sintéticos convencionales sea generalmente aceptada 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 tratamiento de las uveítis NANIND con inmunomoduladores sintéticos convencionales es factible dado que se trata de práctica clínica habitual, por lo que no considera especiales barreras a su implementación.

Consideraciones de subgrupos

Metotrexato y micofenolato han sido evaluados y comparados en un subgrupo de pacientes con VKH con buenos resultados.

6.2.3. Inmunomoduladores biológicos e inhibidores JAK

El tratamiento inmunosupresor puede ser eficaz para prevenir los daños permanentes y complicaciones asociados a las uveítis NANIND, evitando en gran medida el impacto en la calidad de vida de los pacientes derivado del empeoramiento de su función visual, así como reduciendo los costes asociados a estas enfermedades. Dentro de los inmunosupresores disponibles, las terapias biológicas son una alternativa para los pacientes con uveítis NANIND.

Recomendaciones

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.

Justificación

Se ha emitido una recomendación fuerte a favor del uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF, en especial adalimumab, debido a que es el fármaco anti TNF α cuya evidencia a favor es más sólida, con una confianza en sus resultados que ha sido considerada moderada 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 deseables de este fármaco en la población estudiada. La evidencia sobre fármacos inhibidores de la IL-6 como sarilumab y tocilizumab es escasa y de baja calidad, por lo que el GE no ha considerado hacer una recomendación sobre ellos en pacientes con uveítis NANIND sin complicación con EMU. 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).

Por último, se ha elaborado una consideración clínica relevante relacionada con el uso de rituximab como alternativa terapéutica en situaciones especiales.

Justificación detallada

Anti TNF

Adalimumab

Adalimumab es el único fármaco biológico indicado para el tratamiento de la uveítis no infecciosa UI, UP no infecciosa y panuveítis. Está indicado en pacientes adultos con respuesta inadecuada a corticoides, que necesitan disminuir el tratamiento con corticosteroides o en aquellos en los que el tratamiento con corticosteroides sea inapropiado.

Se identificaron dos ECAs, en los que adalimumab fue comparado frente a placebo, que incluían pacientes con uveítis NANIND, en uno de ellos activa (VISUAL-I),⁸⁷ y en el otro inactiva y corticodependiente (VISUAL-II).⁸⁸ El análisis combinado de ambos estudios no se ha considerado pertinente dado que se trata de dos poblaciones heterogéneas.

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada, debido a la imprecisión asociada al bajo número de eventos y participantes con resultados que asocian un amplio intervalo de confianza que en algunas ocasiones cruza la línea de diferencia mínima clínicamente relevante o de no efecto.

Los resultados muestran que, en pacientes con uveítis activa, adalimumab frente a placebo mejora tanto la agudeza visual como el haz vítreo y la celularidad en CA, aumenta el tiempo hasta fallo de tratamiento y mejora la calidad de vida relacionada con la visión. No se objetivó un aumento de los eventos adversos graves o no graves comparado con placebo. En la población con uveítis inactiva (VISUAL-II), los resultados muestran que adalimumab mejoró ligeramente la agudeza visual, aunque de forma no significativa, y de igual forma se apreció mejoría del haz vítreo y de la celularidad en CA sin alcanzar significación estadística. Sí fue estadísticamente significativo el aumento del tiempo hasta el fallo de tratamiento, así como la mejoría en la calidad de vida relacionada con la visión a la semana 80. No se objetivó un aumento de los eventos adversos graves o no graves comparado con placebo.

El GE considera, según la evidencia obtenida, que los beneficios de adalimumab superan los potenciales daños para el tratamiento de las uveítis NANIND en pacientes activos y probablemente también los superen para los inactivos. El efecto es mayor en pacientes con uveítis activa, probablemente debido a que presentan un mayor margen de mejora frente a los pacientes que no presentaban actividad de la uveítis.

Otros fármacos inhibidores del TNF

En la RS de la literatura no se identificaron ECA sobre otros inhibidores del TNF. En estudios de baja calidad no incluidos en el cuerpo de evidencia revisado, algunas moléculas han mostrado un posible efecto para el tratamiento de las uveítis NANIND. Infliximab es el primer anti TNF α que estuvo disponible y ha sido utilizado para el tratamiento de uveítis graves resistentes a inmunomoduladores sintéticos convencionales en práctica clínica habitual desde hace años; en estudios de baja calidad, ha mostrado una posible eficacia en distintas poblaciones. Varios estudios en uveítis en pacientes con enfermedad de Behçet han mostrado eficacia similar a adalimumab.^{7, 89-92} Golimumab cuenta también con estudios de baja calidad, no incluidos en nuestra revisión, que muestran eficacia en pacientes con uveítis NANIND.⁹³⁻⁹⁵ Certolizumab ha sido estudiado para el tratamiento de las uveítis NANIND en estudios de baja calidad, con posibles resultados positivos en el control de la inflamación. En un estudio, ha mostrado seguridad en el tratamiento de uveítis durante el embarazo (efecto derivado del diseño de la molécula y ya conocido en otras enfermedades inflamatorias).⁹⁶⁻⁹⁸ Sin embargo, etanercept, una proteína de fusión y no un anticuerpo monoclonal como el resto de fármacos inhibidores del

TNF comentados, ha mostrado en varios estudios una posible inferioridad con respecto a otros anti TNF. Cabe destacar que se ha reportado la aparición de uveítis durante el tratamiento con fármacos inhibidores del TNF, y más frecuentemente con etanercept.^{10, 99, 100} El GE considera, en base a su propio criterio, que los anticuerpos monoclonales Infiximab, Golimumab y Certolizumab, podrían presentar un balance positivo entre beneficios y daños. Por último, evidencia de baja calidad no incluida en la RS no avala la administración intravítrea de fármacos inhibidores del TNF, en concreto infliximab y adalimumab.¹⁰¹

Inhibidores de la IL-6

Se identificaron dos ECA que estudiaron la eficacia y seguridad de los Inhibidores de la IL-6 sarilumab, frente a placebo,¹⁰² y comparación de diferentes dosis de tocilizumab.¹⁰³

Sarilumab

Un ECA evaluó sarilumab frente a placebo en 58 pacientes con uveítis NANIND activa tratados con metotrexato y corticoides.¹⁰² La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja, debido al incierto riesgo de sesgo de selección y realización por falta de información sobre la aleatorización y el ocultamiento de la asignación, además de por la imprecisión detectada asociada al bajo número de participantes e IC muy amplios. Se trata además de un estudio único, en el que los pacientes reciben tratamiento adicional aparte de sarilumab.

Los resultados mostraron que sarilumab podría producir una mejoría discreta pero estadísticamente significativa en la AV. No se observó efecto sobre la resolución completa de celularidad en CA, aunque sí se apreció una tendencia a la reducción del haze vítreo. No hubo diferencias en cuanto a efectos adversos oculares, sistémicos o graves. Cabe reseñar que en el subgrupo de pacientes con VH ≥ 2 la reducción en VH fue significativa. En base a los resultados y a la baja confianza en los mismos, el GE considera que no es posible establecer un balance de los efectos a favor o en contra de la intervención, ni por tanto recomendar el uso de sarilumab frente a la comparación.

Tocilizumab

No se identificaron ECA frente a placebo o a otras intervenciones. Se identificó un ECA en pacientes con uveítis NANIND *naïve* a tratamiento, en tratamiento con corticoides locales o sistémicos y/o con terapia inmunosupresora, comparó la eficacia de tocilizumab a dosis altas (infusión IV mensual 8/mg/kg durante 6 meses) frente a dosis bajas (infusión IV mensual 4/mg/kg durante 6 meses).¹⁰³

La calidad de la evidencia fue considerada baja, debido a la imprecisión asociada a que se trata de un único estudio con muy bajo número de participantes y eventos y amplios IC.

En el balance entre beneficios y riesgos, los resultados no muestran diferencias significativas entre dosis en cuanto a mejoría de AV, reducción del Haze vítreo ni en el riesgo de eventos adversos sistémicos y oculares. Según la evidencia obtenida, el balance no favorece a una dosis sobre otra.

Inhibidores de la IL-17

Secukinumab

Secukinumab fue evaluado en tres ECA de baja calidad que evaluaron diferentes dosis para el tratamiento de pacientes con uveítis.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Debido a los resultados negativos en relación a la eficacia de este tratamiento, dos de los estudios no llegaron a finalizarse para evitar que los pacientes siguieran participando en un estudio con baja probabilidad de éxito.

Otros fármacos biológicos

Se identificó un solo ECA que comparó la administración de tesidolumab intravítreo frente a cuidado habitual.¹⁰⁷ La calidad de la evidencia fue considerada muy baja debido al riesgo de sesgo de selección y realización y a la imprecisión asociada al pequeño tamaño de muestra. Los resultados muestran que no hubo diferencias entre los tratamientos en las diferentes medidas de desenlace evaluadas, con una tendencia a favorecer el cuidado habitual ya que numéricamente presentaba mejores resultados en cuanto a lograr ausencia de Haze vítreo, reducir celularidad en CA y mejorar agudeza visual. No se encontraron efectos adversos graves en ninguno de los dos grupos, y en cuanto al riesgo de efectos adversos no graves, parecen favorecer igualmente al cuidado habitual. La baja confianza en los resultados no permite emitir un juicio basado en la evidencia acerca del balance entre las intervenciones.

Inmunomoduladores biológicos e inhibidores JAK sin evidencia identificada en la RS

Inhibidores de IL-1

Se han publicado casos, series de casos y algunos estudios observacionales en pacientes con uveítis NANIND en tratamiento con anakinra y canakinumab, principalmente en uveítis infantil y en pacientes con enfermedad de Behçet con afectación ocular.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ La evidencia actual no permite realizar una recomendación sobre el uso de estos fármacos en uveítis NANIND.

Inhibidores de la JAK

Existe cierta evidencia sobre el uso de fármacos inhibidores de la JAK con indicaciones en reumatología (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib) para el tratamiento de pacientes con uveítis NANIND. Filgotinib 200 mg ha sido recientemente evaluado en un estudio que fue suspendido prematuramente, donde algunos resultados preliminares parecen indicar eficacia frente a uveítis NANIND.¹¹¹ Así mismo, se han publicado casos y/o series de casos de pacientes con uveítis NANIND en tratamiento con tofacitinib, upadacitinib y baricitinib, el último principalmente en uveítis asociada a AIJ, con resultados potencialmente favorables.¹¹²⁻¹¹⁵ El GE considera que la evidencia actual no permite realizar una recomendación sobre el uso de inhibidores de la JAK en uveítis NANIND, aunque nuevos datos de eficacia y seguridad podrían apoyar su uso futuro en estos pacientes.

Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación de los inmunomoduladores biológicos e inhibidores JAK

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 práctica clínica habitual.

Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes con uveítis NANIND

El GE, en base a su propio criterio, considera que la seguridad y la eficacia de los tratamientos centrada en la mejoría de la agudeza visual y en reducción del número de recidivas pueden ser los desenlaces más valorados por los pacientes, tras ser debidamente informados. Ante una agudeza visual estable o en aquellos pacientes con AV baja o muy baja por daño crónico, la seguridad puede primar a la hora de la elección del fármaco por parte de los pacientes. El panel ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

Los desenlaces considerados clave para la toma de decisión fueron la mejora de la agudeza visual, la reducción del haz vítreo (2 niveles o cualquier reducción a nivel 0) y la reducción de recidivas; e importantes la reducción de la celularidad en CA, el tiempo hasta fallo de tratamiento, PROs (mejora de la actividad, capacidad visual, instrumentos de CVRS genéricos y específicos de oftalmología), los EA y toxicidad al fármaco.

6.3. En pacientes con edema macular uveítico no infeccioso, ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos?

Contexto/Antecedentes

El edema macular es un proceso inflamatorio que produce acumulación de líquido en la zona de la retina que proporciona la visión central, la mácula.¹¹⁶ 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.^{117, 118} 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 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.

Una de las dificultades para valorar la evidencia es la escasez de ensayos clínicos y estudios que comparen los distintos fármacos. Aunque se han realizado varias revisiones sistemáticas sobre los tratamientos para el EMU, no hay unas directrices ni recomendaciones a este respecto.

6.3.1. Corticoides

Los corticoides son el pilar fundamental del tratamiento de las uveítis no infecciosas complicadas con edema macular. Existe una gran variabilidad de vías de administración disponibles y son utilizados para el tratamiento del EMU por su acción potencial tanto anatómica como funcional.¹¹⁶

Recomendaciones

Recomendación 13: En edema macular uveítico, se sugiere utilizar corticoides sistémicos y, si se administran de forma local, usar la vía periorcular 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 periorcular 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 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 fágicos se debe valorar el riesgo de catarata con la administración intravítrea de triamcinolona, dexametasona y Fluocinolona acetónido.

Justificación

Se ha emitido una recomendación fuerte a favor del uso de los corticoides sistémicos, así como de los implantes de dexametasona y de FA, en pacientes con EMU, teniendo en cuenta la calidad de la evidencia, el balance entre efectos deseables e indeseables, que se ha considerado favorable a estas intervenciones, y a que su uso es avalado por la experiencia clínica del GE, la existencia de un consenso generalizado sobre el uso de corticoides en la uveítis como base del tratamiento, y por numerosas publicaciones fuera del cuerpo de evidencia revisado.

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 EMU y de otras consideraciones sobre su falta de indicación autorizada en esta patología. Además, se ha emitido una recomendación de BPC acerca de los métodos de inyección de fármacos, en base a evidencia de baja calidad y el criterio del GE.

Por último, se han elaborado una serie de consideraciones clínicas relevantes relacionadas con subgrupos de pacientes.

Justificación detallada

Corticoides sistémicos

Se identificaron un total de 2 ECA que comparan los corticoides sistémicos frente a control (sin tratamiento específico) e interferón alfa,¹¹⁷ y prednisolona oral frente a ciclosporina oral.⁷⁷

Además, se identificó un ECA informado en varios artículos que comparó los corticoides frente a implante intravítreo con 0,59 mg de FA,^{60, 119} dado que la dosis es superior a la comercializada en nuestro contexto, que es de 0,19 mg, y puede presentar importantes problemas de seguridad en los pacientes (elevación de la PIO, aparición de glaucoma), no ha sido incluido en el análisis de los resultados.

Corticoides sistémicos frente a control

Se ha identificado un único ECA llevado a cabo en dos centros franceses de atención terciaria, que evaluó durante 4 meses los corticoides sistémicos (metilprednisolona y prednisolona en un régimen complejo de disminución paulatina de dosis (n= 15) comparado a un grupo que no recibió tratamiento específico (n=19), en pacientes con UP no infecciosa debida a diversas causas (coriorretinopatía de Birdshot HLA A29 positivo n=24, Sarcoidosis ocular n=5, lupus n=1, indeterminada n=18).¹¹⁷ El estudio incluyó además un grupo que recibió interferón alfa subcutáneo (n=14) y que es comentado más adelante.

La calidad global de la evidencia sobre los efectos fue considerada baja, debido al serio riesgo de sesgo asociado al cegamiento de pacientes e investigadores y a la falta de información sobre la aleatorización, y al bajo número de pacientes incluidos.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que los corticoides sistémicos no presentan diferencias significativas frente al control tanto en reducir el CMT como en la mejoría de la agudeza visual, pudiendo aumentar el riesgo de eventos adversos. Sin embargo, el GE en base a su experiencia, a la evidencia, aunque presente baja certeza, y a las conclusiones de estudios de otros grupos no incluidos en la RS,^{116, 118, 120, 121} considera que en la práctica clínica los corticoides sistémicos mejoran la agudeza visual y el CMT reduciendo el EMU, resultando en un balance positivo a favor de su utilización.

Corticoides sistémicos frente a Interferón alfa subcutáneo

Se ha identificado un único estudio que ha sido descrito previamente.¹¹⁷ Esta comparación es tratada más adelante en el apartado correspondiente al interferón alfa (6.3.5).

Prednisolona oral vs Ciclosporina oral

Se identificó un ECA en pacientes con UI y UP no infecciosa que no estuvieran afectados de enfermedad de Behçet, que comparó la prednisolona oral en dosis de 64 o 42 mg al día según peso (n=28) frente a ciclosporina A oral en dosis de 10mg/kg/día (n=28).⁷⁷ El estudio se dividió en varias fases en las que los no respondedores al tratamiento inicialmente asignado cambiaron a los 3 meses; se toman en cuenta los resultados de los primeros 3 meses dado que a partir de ese punto el estudio no se podría considerar un ECA. Solo una parte de los pacientes reclutados presentaba EMU al inicio, los autores informan el resultado de la resolución del edema de esos pacientes (n=16 y n=15 respectivamente en los grupos de tratamiento), sin embargo, los EA se informan de todo el conjunto de pacientes (n=56).

La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja. Esto se debe a la escasa evidencia procedente de un solo estudio que no aporta información sobre la mayoría de los dominios que permiten evaluar el riesgo de sesgo. Por otro lado, no se especifica el instrumento de medida del edema ni el criterio para considerar la resolución del mismo. Además, el tamaño de la muestra es pequeño, con IC amplios que cruzan la línea de no efecto. Se debe señalar que la dosis de ciclosporina evaluada no es utilizada actualmente debido a que se considera que produce un alto riesgo de eventos adversos.

En el balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia muestra que la prednisolona oral no parece ser más eficaz que la ciclosporina oral en la resolución del EM (63,5% vs 47%; RR 1,34 (0,69 a 2,59)), y no presenta un riesgo diferente de padecer eventos adversos. El GE considera, sin embargo, que, aunque no haya diferencias que permitan

recomendar un tratamiento sobre otro, se trata de resultados de muy baja confianza, en una dosis de ciclosporina que no se encuentra comercializada actualmente.

Corticoides locales

Se identificaron un total de 7 ECA que evalúan los corticoides locales: Triamcinolona en inyección intravítrea,¹²²⁻¹²⁶ inyección supracoroidal¹⁵⁶ y periocular;¹²³ 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.¹²¹

Triamcinolona intravítrea vs sham

Se identificó un único ECA (n=50) que comparó la eficacia y seguridad de una única inyección intravítrea de 4mg de acetónido de triamcinolona, junto a anestésico tópico y povidona yodada al 5% (n=25), frente a inyección solamente con anestésico tópico y povidona yodada al 5% (n=25) en pacientes con EMU secundario a UI, pars planitis, síndrome de Behçet, UP idiopática o panuveítis, durante 180 días.¹²² Ambos grupos recibieron terapia antiinflamatoria consistente en el mismo protocolo mensual de corticoides sistémicos o inmunosupresores y corticoides tópicos. Por tanto, el estudio evalúa el efecto adicional de la administración de 1 única inyección intravítrea de 4mg de acetónido de triamcinolona en pacientes que reciben terapia sistémica mensual con corticoides o inmunosupresores.

La calidad global de la evidencia fue considerada baja debido al riesgo de sesgo de realización asociado al cegamiento de investigadores y evaluadores, y al pequeño tamaño de la muestra analizada.

En el balance entre efectos deseables e indeseables, la evidencia muestra que la triamcinolona administrada en una única inyección intravítrea, tras una pequeña mejora adicional en los primeros dos meses, no parece reducir el EMU medido como grosor foveal central (CFT) ni tampoco mejorar la AV a partir del tercer mes, por encima del tratamiento de base con antiinflamatorios (corticoides y/o inmunosupresores). El riesgo de progresión de cataratas no fue significativamente mayor, mientras que la presión intraocular fue mayor en los meses 1 y 2 pero no en el resto del seguimiento hasta los seis meses. El GE considera que el balance no favorece ni a la intervención ni a la comparación a medio plazo, aunque, en base a su propia experiencia, en la práctica clínica la triamcinolona intravítrea puede permitir reducir o cesar la terapia inmunosupresora en algunos casos,¹²⁷ aunque su uso esté fuera de indicación.

Triamcinolona intravítrea vs Triamcinolona periocular vs implante intravítreo de Dexametasona

Se identificó un ECA abierto que evaluó, en pacientes con EMU de diversas causas, el efecto de 3 tratamientos locales de corticoides: inyección periocular de 40mg de acetónido de triamcinolona (n=65, 74 ojos) frente a inyección intravítrea 4mg de acetónido de triamcinolona (n= 63, 82 ojos) y frente a implante intravítreo de 0,7mg de dexametasona (n=64, 79 ojos) durante 8 semanas.¹²³ Tras la semana 8, en algunos pacientes fueron administradas segundas y terceras inyecciones en diversos momentos y un número significativo de pacientes cambió de tratamiento, especialmente de triamcinolona periocular a triamcinolona intravítrea (n=24 ojos), lo que hace que los resultados de eficacia no sean fiables después de ese momento.

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada. Se disminuyó un nivel de calidad debido al bajo número de pacientes y el hecho de que el IC cruza en algunas variables críticas el umbral de decisión clínica.

Los resultados muestran que el tratamiento con triamcinolona intravítrea frente a triamcinolona periocular, a las 8 semanas, aumenta en mayor medida el porcentaje de mejora del CST (HR 0,79 IC99,87% (0,65 a 0,96)), la proporción de pacientes con mejoría del 20% en la CST (DM 39% (0,24 a 0,53)) y la proporción de pacientes con resolución del EM (CST<260 μ m) (DM 27%). Así mismo, mejora la agudeza visual en letras estándar (DMC 5,32 (1,82 a 8,82)). Con respecto a los efectos indeseables, podría aumentar el riesgo de sufrir PIO>24 mmHg a las 24 semanas (HR 1,83 (0,91 a 3,65)) pero no el riesgo de sufrir EA generales a las 24 semanas. El GE considera que el balance es favorable a la inyección intravítrea de triamcinolona en comparación con la inyección periocular.

- La evidencia indica que el tratamiento con implante intravítreo de dexametasona frente a triamcinolona periocular, a las 8 semanas, aumenta en mayor medida el porcentaje de mejora del CST (HR 0,69 IC99,87% (0,56 a 0,86)), la proporción de pacientes con mejoría del 20% en la CST (DM 44% (0,29 a 0,59)) y la proporción de pacientes con resolución del EM (CST<260 μ m) (DM 40%). Además, mejora la agudeza visual medida en letras estándar (DMC 5,16 (1,60 a 8,72)). En cuanto a los efectos indeseables, el implante intravítreo de dexametasona podría aumentar el riesgo de elevar la presión intraocular >24 mmHg a las 24 semanas (HR 2,52 (1,29 a 4,91)) pero no aumenta el riesgo de sufrir EA a las 24 semanas. El GE considera que el balance es favorable al implante intravítreo de dexametasona frente a la inyección periocular de triamcinolona.
- La evidencia muestra que el tratamiento con implante intravítreo de dexametasona frente a triamcinolona intravítrea, a las 8 semanas, no aumenta el porcentaje de mejora del CST, ni la proporción de pacientes con mejoría del 20% en el CST, ni la proporción de pacientes con resolución del EM (CST<260 μ m). Tampoco modifica la agudeza visual medida en letras estándar (DMC -0.16 (-3,67 a 3,34)). En cuanto a los efectos indeseables, no hay diferencia estadística en el riesgo de sufrir presión intraocular >24 mmHg a las 24 semanas ((HR 1,32 (0,72 a 2,43)), ni en el riesgo de sufrir EA generales a las 24 semanas. El GE considera que el balance no favorece ni al implante intravítreo de dexametasona ni a la inyección intravítrea de triamcinolona.

El efecto adverso más relevante fue la elevación de la PIO en todos los grupos, pero fue mayor en los pacientes que recibieron el implante de dexametasona y la triamcinolona intravítrea, aunque este efecto secundario, en general, es tratable y reversible y no disminuye los efectos beneficiosos de los tratamientos.

Triamcinolona en inyección supracoroidea vs sham

Se ha considerado un único ECA multicéntrico (53 centros de 3 países) con un total de 160 pacientes con uveítis de origen variado, que evaluó el tratamiento con dos dosis de 4mg de acetónido de triamcinolona inyectada en la zona supracoroidea, con 12 semanas de separación entre ambas administraciones (n=96), frente a una inyección simulada sin contenido (n=64), con seguimiento de las variables de resultado hasta las 24 semanas.⁵⁶ Los pacientes tuvieron permitido tomar corticosteroides sistémicos a dosis \leq 20 mg/día de prednisona oral (o su equivalente para otros corticosteroides), dosis estables (2 semanas) de terapias inmunomoduladoras sistémicas, o ambas.

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada. Esto se debe a que para la diferencia media del cambio en la variable crítica reducción del espesor macular central (CST) el estudio no aporta el IC por lo que, aunque la diferencia fue estadísticamente significativa, existe la posibilidad de que cruce el umbral de decisión clínica. El GE considera que, aunque el fármaco es utilizado en administración local, esta vía de administración supracoroidea no es comúnmente utilizada en la práctica clínica.

En el balance entre efectos deseables e indeseables, los resultados del estudio muestran que el tratamiento con inyección supracoroidea de triamcinolona reduce de forma importante el grosor del subcampo central (CST) (DM 134,7) y aumenta la proporción de pacientes con resolución del EM: CST<300µm (427 más por 1000 (de 157 más a 957 más); RR 4,42 (2,25 a 8,66). También mejora la AV visual medida como cambio medio en letras ETDRS (DM 10,8). Por otro lado, aumenta el riesgo de sufrir algún EA ocular y el riesgo de sufrir EA relacionados con el tratamiento (177 más por 1000 (de 22 más a 493 más) RR 2,42 (1,18 a 4,94)). El GE considera que, aunque existe un mayor riesgo de efectos indeseables, el balance probablemente favorece la intervención con triamcinolona supracoroidea.

Diferentes métodos de inyección de triamcinolona: Triamcinolona 20mg, método cánula de inyección subtenoniana vs método Smith & Nozik de inyección subtenoniana vs método inyección del suelo de la órbita.

Se identificó un ECA que evaluó, a las 12 semanas, tres métodos locales diferentes de administración de triamcinolona 20mg (0,5ml): método cánula de inyección subtenoniana (n=10), método Smith & Nozik de inyección subtenoniana posterior (n=10), y método de inyección en el suelo de la órbita (n=10), en pacientes con edema macular cistoide secundario a UJ.¹²¹

La calidad global de la evidencia fue considerada baja. Esto se debe al riesgo de sesgo de realización asociado a la falta de cegamiento general del estudio y a la imprecisión asociada al tamaño de muestra muy bajo incluido en el estudio.

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, el GE, tras revisar la evidencia disponible cuyos resultados muestran ausencia de diferencias en la mejora del grosor macular, la mejoría de la AV y el riesgo de aumento de la PIO, considera que los tres métodos de inyección podrían ser equivalentes, aunque la confianza en la evidencia es baja y podría no corresponderse con los resultados esperados en la práctica clínica habitual. En base a su propio criterio, el GE considera que la utilización de uno u otro método de aplicación deberá basarse en la confianza de cada especialista en cada método, dependiendo de su experiencia.

Implante de corticoides

Se identificaron un total de 3 ECA que evaluaban los implantes de corticoides: FA en implante frente a corticoides sistémicos (estudio MUST),^{60, 119} e inyección simulada,^{128, 129} e implante intravítreo de dexametasona frente a inyección periocular de acetónido de triamcinolona y a inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona.¹²³

Implante de FA 0,59mg vs. Corticoides sistémicos

Este estudio ya fue comentado anteriormente (estudio MUST).^{60, 119} El GE indica que la dosis de 0,59 mg utilizada en el implante no se encuentra comercializada actualmente en Europa. Esta

alta dosis puede presentar importantes efectos adversos oculares como elevación de la PIO y aparición de glaucoma.

Implante de FA 0,18 mg vs. Inyección simulada

Se identificó un ECA en 129 pacientes afectados de uveítis no infecciosa del segmento posterior (76 con EMU al inicio del estudio) que comparó el implante intravítreo de FA de 0,18 mg con inyección simulada más tratamiento estándar sistémico o tópico.^{128, 129}

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada hasta los 12 meses y baja a partir de los 12 meses de seguimiento. Esto es debido al bajo número de pacientes incluidos en el estudio y a que, en las variables a largo plazo y las que no medían la inflamación macular, la evidencia fue indirecta dado que no todos los pacientes presentaban EM al inicio del estudio.

En el balance entre efectos deseables e indeseables, los resultados del estudio muestran que el tratamiento con implante aumenta el porcentaje de pacientes con resolución del edema macular a los 12 meses, pero su efecto podría no mantenerse hasta los 36 meses, que disminuye de forma eficaz el riesgo de sufrir recaídas en la uveítis a los 36 meses y que, aunque podría no aumentar el riesgo de aumento de la PIO, sí aumenta de forma significativa el riesgo de sufrir cataratas. El GE considera que, pese a esto, los beneficios podrían superar a los riesgos, y el balance está probablemente a favor del implante intravítreo de FA en dosis de 0,18 mg.

Implante intravítreo de Dexametasona vs. Triamcinolona intravítrea vs Triamcinolona periocular

Un ECA comentado anteriormente comparó el implante intravítreo de dexametasona frente a inyección periocular y a inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona en pacientes con EMU debido a UA, UI,UI o panuveítis.¹²³ El GE considera que el balance es favorable al implante intravítreo de dexametasona frente a la inyección periocular de triamcinolona, y que no hay diferencias que hagan que el balance favorezca al implante intravítreo de dexametasona sobre la inyección periocular de triamcinolona.

Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación de los corticoides

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, este no se recomienda debido a que existen otros fármacos eficaces que sí están indicados para el EM en ficha técnica.

6.3.2. Inhibidores de la Anhidrasa carbónica

Entre los tratamientos utilizados se encuentran los inhibidores de la anhidrasa carbónica. En la actualidad, su uso genera cierta controversia acerca de su eficacia en la reducción del EMU. En un trabajo anterior su utilización fue recomendada en base a su eficacia en la reducción del edema evaluada mediante angiografía con fluoresceína (AGF).¹³⁰ En un estudio retrospectivo la acetazolamida se empleó para reducir el grosor macular medido con OCT.¹³¹

Recomendaciones

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).

Justificación

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 AV.

Justificación detallada

Se han identificado tres ECA con diseño cruzado. En todos ellos se administró a cada grupo 4 semanas de acetazolamida oral o placebo y, tras 4 semanas de lavado, el comprimido contrario durante otras 4 semanas.¹³²⁻¹³⁴ Las dosis administradas variaron entre 500 mg y 1000 mg diarios. Un metaanálisis analizó dos de estos estudios de forma conjunta para la variable agudeza visual (n=67 en cada grupo).¹³⁵ El tercer ECA (n=55) evaluó la proporción de pacientes que empeoraron en al menos 2 líneas Snellen.¹³⁴

La calidad global de la evidencia sobre los efectos fue considerada baja, debido al riesgo de sesgo incierto y a la imprecisión asociada al pequeño tamaño de muestra y amplios IC que sugieren efecto favorable o desfavorable. Los estudios no evaluaron la medida de desenlace crítica reducción del EMU medido por OCT.

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia muestra que la acetazolamida no presenta diferencias significativas frente a placebo en la mejora de AV, aunque sí muestra un efecto protector frente al empeoramiento de la AV, pudiendo aumentar el riesgo de eventos adversos que son leves, reversibles y que pueden aminorarse con tratamiento concomitante con potasio oral. Uno de los problemas puede ser su efecto a corto plazo y que, en muchas ocasiones, al suspenderlo el edema reaparece. El GE considera que la acetazolamida es un fármaco que podría tener una cierta eficacia limitada, especialmente en la protección del deterioro de la AV, y que tiene un bajo coste.

Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación

El GE, en base a su propio criterio, 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 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 práctica clínica, por lo que no son esperables barreras a su implementación.

Monitorización y Evaluación

Los pacientes tratados con acetazolamida deben tener una valoración general y considerar patologías asociadas (renales, de iones) y uso de fármacos concomitantes. Si el uso es prolongado, se realizará monitorización analítica con parámetros de función renal e iones.

6.3.3. Inmunomoduladores sintéticos convencionales

Hay numerosos estudios sobre el uso de inmunosupresores en el tratamiento de la uveítis, pero hasta hace relativamente pocos años la medición del EMU se realizaba de forma indirecta y los resultados eran difíciles de interpretar. Hay estudios con distintos inmunosupresores tanto sistémicos como intravítreos para el tratamiento del EMU, pero pocos ECA comparativos.¹³⁶⁻¹³⁸ Es de gran interés conocer cuál es el inmunosupresor más efectivo en el tratamiento de este proceso.

Recomendaciones

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).

Justificación

Se ha emitido una recomendación de BPC a favor del uso de metotrexato, micofenolato, ciclosporina A, tacrolimus y azatioprina, teniendo en cuenta el criterio y experiencia del GE. El fármaco sirolimus no se encuentra disponible en nuestro contexto, por lo cual no se emite ninguna recomendación sobre su uso.

Justificación detallada

Metotrexato vs Interferón

Se ha identificado un ECA con 19 personas con UI; 9 tratados con interferón beta subcutáneo (22 µg y luego 44 µg, 3 veces/semana durante 2 semanas y 3 veces/semanas hasta el final del estudio, respectivamente) y 8 con Metotrexato subcutáneo (1 vez/semana) durante 3 meses. Un paciente en el grupo interferón y 4 en el grupo metotrexato tenían esclerosis múltiple.¹³⁹

La calidad global de la evidencia sobre los efectos fue considerada baja, debido a que no se aporta información sobre la mayoría de los dominios que permiten evaluar el riesgo de sesgo, y a la imprecisión asociada al pequeño número de pacientes incluidos y amplios IC. Los autores refieren que se interrumpió prematuramente por razones éticas y no se incluyeron los 34 participantes previstos.

Metotrexato e Interferón son fármacos que se utilizan en el tratamiento de las uveítis, aunque ninguno de los dos tenga indicación de uso para esta patología. En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia muestra que interferón fue eficaz en la reducción del grosor macular con mejoría en el 100% de los pacientes y no lo fue el Metotrexato, mejoró la AV de forma significativa y no la mejoró el Metotrexato, aunque ninguno mejoró la

calidad de vida. El interferón presentó un mayor riesgo de eventos adversos que fueron moderados pero tratables. El GE considera que el balance está a favor del interferón beta subcutáneo en comparación al metotrexato.

Metotrexato vs. Micofenolato mofetil

Se ha identificado un único ECA que incluyó 80 personas con uveítis de etiología variada, tratadas con 25mg semanales de Metotrexato (n= 41) o con 1g/2 veces al día de micofenolato mofetil (n=39) durante 6 meses.⁶⁵ De estos, un 40% presentaba EMU al inicio (n= 22 y n=13, respectivamente), las variables de eficacia muestran resultados en este subgrupo de pacientes, pero en el caso de los efectos adversos corresponden a la muestra completa.

La calidad global de la evidencia sobre los efectos fue considerada muy baja, debido al riesgo de sesgo derivado de que se trata de un estudio abierto en el que además no es posible saber si el efecto de la aleatorización se mantuvo en la submuestra de pacientes con EMU al inicio, y al riesgo de imprecisión asociada a un tamaño de la muestra pequeño y amplios IC.

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia muestra que no hay diferencias en la resolución del EMU entre las intervenciones y aunque hay muchos efectos secundarios leves no hay diferencias en cuanto a efectos adversos entre las intervenciones. El GE considera que, aunque el balance no parece favorecer a ninguna de las intervenciones, no es posible extraer conclusiones basadas en el balance de efectos procedente de un único estudio cuyos resultados tienen una certeza muy baja.

Ciclosporina A vs Ciclosporina G

Se ha identificado un ECA con 32 personas con mayoría de pacientes con EMU al inicio (aunque no especifica el número exacto).¹⁴⁰ Fueron evaluadas durante 16 semanas con un diseño de comparación de diferentes dosis, asignando aleatoriamente 4 pacientes a recibir 2,5 mg/Kg diarios de ciclosporina A oral, otros 4 pacientes la misma dosis y vía de ciclosporina G, y así sucesivamente en dosis de 5, 7,5 y 10 mg/Kg diarios de cada fármaco.

La calidad global de la evidencia sobre los efectos fue considerada de baja a muy baja, debido a que no se aporta información sobre la mayoría de los dominios que permiten evaluar el riesgo de sesgo, a que es escasa la información sobre los instrumentos de medida de las variables de resultado evaluadas -no se mide por OCT-, y al escaso tamaño de la muestra y amplios IC.

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia muestra que no hay diferencia en la mejoría del EMU ni en la AV entre las intervenciones, tampoco en los efectos adversos, que no disminuye el efecto de las intervenciones. El GE considera que no se pueden extraer conclusiones relevantes sobre la eficacia y seguridad de un solo estudio con resultados con muy baja confianza. Además, comenta que, en España, la ciclosporina A es la que está comercializada.

Sirolimus intravítreo 440 µg vs .44 µg

Se han identificado dos ECA informados conjuntamente en un mismo artículo, en los que se comparan inyecciones intravítreas de 3 dosis diferentes de sirolimus (880 µg vs 440 µg vs 44 µg, la dosis de 44 µg es el control activo) recibidos en los días 1, 60 y 120 y evaluados a los 5 meses, en pacientes con UI, UP o panuveítis.⁸¹ El protocolo original del estudio fue modificado dado que

no se encontraron beneficios superiores a la dosis de 440 µg en la dosis de 880 µg, por lo que en el segundo estudio se suprimió la dosis mayor. Solamente un 32,7% en el grupo que recibió 440 µg (n=68) y un 31,3% del grupo que recibió el control activo de 44µg (n=65) tenían EMU al inicio (CRT ≥300 mm).

La calidad global de la evidencia sobre los efectos fue considerada moderada, debido a que solo el 32% de los pacientes presentaba EMU al inicio del estudio y el análisis de esta submuestra podría no conservar la comparabilidad entre grupos proveniente de la aleatorización.

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia muestra que no hay diferencia en la disminución del grosor macular entre la intervención y el control activo, ni en los efectos adversos que son locales. El balance no favorece ni a la intervención ni a la comparación. El GE resalta que la formulación de sirolimus intravítreo no ésta comercializada en España.

Otras consideraciones: No se ha identificado evidencia sobre el uso de tacrolimus y azatioprina en pacientes con EMU, sin embargo, el GE considera en base a su propia experiencia que podrían utilizarse en la práctica clínica.

Equidad, aceptabilidad, factibilidad de la implementación

El GE, en base a su propio criterio, considera que es aceptable y factible el uso de algunos de los fármacos revisados como el metotrexato, el micofenolato, la ciclosporina A, tacrolimus y azatioprina, y se utilizan en la práctica clínica habitual en los 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.

Monitorización y Evaluación

Si se utilizan fármacos sistémicos como Metotrexato, Micofenolato o Ciclosporina, el GE considera necesario realizar 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.

6.3.4. Antiinflamatorios no esteroideos

Entre los tratamientos utilizados para el EMU se encuentran los AINEs. Los AINEs tópicos se usan predominantemente en casos leves o junto a corticoides.¹¹⁶ Entre los AINEs tópicos se ha utilizado la indometacina al 0,5% y el nepafenaco al 0,1%.³⁰ En cuanto a los AINEs intravítreos no se utilizan en la práctica clínica.

Recomendaciones

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.

Justificación

El GE no puede recomendar la indometacina debido a su falta de disponibilidad en España, pero ha emitido una recomendación de buena práctica clínica sobre el uso de AINE en EMU leve en base a la experiencia clínica en mejoría de edemas leves. Además, no se ha considerado necesario emitir una recomendación en contra del diclofenaco intravítreo dado que no es un fármaco que se utilice en la práctica clínica habitual.

Justificación detallada

AINEs tópicos

Indometacina vs Placebo

Se identificó un único ECA con 43 participantes (68 ojos) que comparó la administración de una gota diaria de indometacina 0,5% frente a placebo (solo vehículo), en pacientes con EM secundario a UI de origen sarcoide, anterior relacionada con el HLA B27+ y vasculitis retiniana, principalmente, durante 6 meses.¹⁴¹

La calidad global de la evidencia fue considerada baja. Esto es debido a que no se aporta información sobre la mayoría de los dominios que permiten evaluar el riesgo de sesgo, y hubo una alta tasa de pérdida de seguimiento de pacientes. Además, se detectó imprecisión debido al bajo número de participantes incluido y al amplio IC en los resultados.

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia muestra que la indometacina tópica produce una disminución significativa del CMT frente a placebo, pero no una mejora de la AV, sin producir un aumento del riesgo de sufrir eventos adversos, por lo que el GE considera que los beneficios del uso de la indometacina probablemente superan a los riesgos. No obstante, al no estar comercializada en España y existir AINE tópicos alternativos que sí están autorizados, el GE no considera hacer una recomendación a favor de su uso. Sin embargo, el GE, en base a su propio criterio, considera que se puede usar nepafenaco o bromfenaco, AINE que están disponibles y se utilizan en la práctica clínica para edemas leves.

Inyección intravítrea de Diclofenaco vs inyección intravítrea de Triamcinolona

Se identificó un solo ECA de bajo número de pacientes que evaluó una única inyección intravítrea de 500µg de diclofenaco (n=8) frente a igual pauta de 2mg de acetónido de triamcinolona (n=7), en una muestra donde la causa subyacente del EM era en un 80% UI no granulomatosa.¹²⁴ Los resultados se evaluaron hasta 9 meses tras la aplicación.

La calidad global de la evidencia sobre los efectos fue considerada muy baja, debido al bajo número de pacientes incluidos en el estudio identificado, detectándose un amplio IC que cruza la línea de no efecto en las variables de resultado evaluadas (cambio en el grosor foveal y BCVA).

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia muestra que el diclofenaco intravítreo no presenta diferencias significativas frente a triamcinolona intravítrea en la reducción de CMT ni en la mejora de AV, aunque hubo una mejora desde el momento basal en ambas variables solamente en el grupo que recibió triamcinolona a los 3 y 6 meses, que no se mantuvo a los 9 meses. El riesgo de sufrir eventos adversos fue similar en ambos. El GE considera que el balance no favorece a una intervención sobre otra.

Equidad, aceptabilidad, factibilidad de la implementación

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 se debe tener cierta experiencia para administrar la inyección.

Los AINE analizados no están disponibles/indicados en España. Los AINE usados en práctica clínica habitual (nepafenaco, bromfenaco), aunque tienen un coste relativamente bajo, pueden presentar problemas de implementación al tener que ser financiados en su totalidad por el paciente y aumentar la inequidad en aquellos pacientes con menor capacidad económica.

6.3.5. Inmunomoduladores biológicos

Los fármacos biológicos son tratamientos que se emplean en uveítis y EMU refractario.¹⁴² La interleucina-6 juega un papel importante en las UP, es por esto que como estrategias terapéuticas para la inflamación en estas uveítis se han utilizado tanto sarilumab como tocilizumab para intentar mejorar el EMU.¹⁴³⁻¹⁴⁵ La terapia citotóxica con ciclofosfamida o azatioprina,¹⁴⁶ el rituximab,¹⁴⁷ y el interferón alfa subcutáneo,¹⁴⁸⁻¹⁵¹ también se han utilizado en algunos estudios para el tratamiento del EMU, pero hay pocos ECA comparativos.

Recomendaciones

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 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.

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).

Justificación

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, no puede recomendar ni a favor ni en contra del uso de sarilumab, tocilizumab, rituximab y terapia citotóxica combinada; 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 del GE, se ha emitido una recomendación de BPC, a favor del uso de adalimumab.

Justificación detallada

Bevacizumab

Se consideraron dos ECA con un total de 91 ojos analizados que examinaron la eficacia y seguridad de la inyección intravítrea de bevacizumab frente a la misma vía de administración de triamcinolona, en pacientes donde la causa del EMU era variada (UI, pars planitis, UA y Behçet, mayoritariamente;^{125, 126} las diferencias entre los estudios en la dosis de triamcinolona administrada, la repetición de inyecciones y la manera de informar las variables no permitieron realizar análisis conjunto de sus resultados. Un ECA comparó 1,25 mg de bevacizumab (n=16 ojos) frente a 2 mg de acetónido de triamcinolona (n=15 ojos), ambos administrados mediante inyección intravítrea, con un seguimiento de 9 meses. En los pacientes sin mejora en el EMU se administró una segunda y tercera inyección en las semanas 12 y 24 del estudio.¹²⁵ Otro ECA comparó también 1,25mg de bevacizumab (n=31 ojos) frente a una dosis mayor al anterior estudio, 4mg, de acetónido de triamcinolona (n=29 ojos), con un seguimiento de 6 meses y con reinyección en los pacientes sin mejora en el EM en las semanas 4 y 12 del estudio.¹²⁶

La calidad global de la evidencia fue considerada baja debido al riesgo de sesgo de realización asociado al cegamiento y al pequeño tamaño de muestra incluida. No fue posible hacer metaanálisis de los resultados dada la heterogeneidad metodológica de los estudios.

Los resultados de la evidencia considerada muestran que no existen diferencias sustanciales entre los tratamientos en la reducción del CMT ni en la mejora de la AV a los 3, 6 o 9 meses. Sin embargo, la inyección intravítrea de triamcinolona presenta un mayor riesgo de aumentar la PIO (2,23 mm HG de media) y de cataratas subcapsular posterior (303 más por 1000). El GE considera que el balance entre riesgos y beneficios probablemente favorece a la inyección intravítrea de bevacizumab, indicando que se reserva su uso para aquellos casos de EMU en los que los corticoides están contraindicados o aquellas formas de EMU en el contexto de uveítis cuya actividad está controlada.

Sarilumab

Se identificó un único ECA multicéntrico que incluyó 56 pacientes con uveítis no infecciosa del segmento posterior, de los cuales 29 presentaban una CST >300 µm al inicio. Entre estos

últimos, 18 fueron tratados con 200 mg de sarilumab subcutáneo cada quince días durante 16 semanas, mientras que 11 lo fueron con placebo.¹⁰²

La calidad global de la evidencia sobre los efectos fue considerada baja, debido a que no se aporta información sobre la mayoría de los dominios que permiten evaluar el riesgo de sesgo, a que existe un alto porcentaje de pérdidas de seguimiento en ambos grupos, y al pequeño número de pacientes incluido.

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia muestra que sarilumab subcutáneo no modifica de forma significativa el CST ni aumenta el riesgo de sufrir eventos adversos, frente a placebo. El GE está de acuerdo en que el balance de los efectos no favorece al tratamiento con sarilumab subcutáneo frente a placebo.

Tocilizumab

Se identificó un único ECA que incluyó 37 personas con UI, UP o panuveítis no infecciosa, que recibieron tocilizumab 4mg/kg u 8 mg/kg durante 6 meses.¹⁰³ De ellos, solamente el 40,5% presentaban EM al comienzo del estudio (n=9 y n=6, respectivamente).

La calidad global de la evidencia sobre los efectos fue considerada muy baja. Esto se debe al riesgo de sesgo asociado al cegamiento parcial del estudio (solamente a los pacientes), al pequeño número de pacientes incluidos y al amplio IC que cruza la línea de no efecto.

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia muestra que no existen diferencias significativas entre las dos dosis de tocilizumab en la disminución del CMT (solamente en el grupo que recibió la dosis de 8 mg/kg la mejora fue significativa desde los 3 meses) ni en los efectos adversos. El GE considera que el balance no favorece a ninguna de las dos intervenciones.

Otras consideraciones: tocilizumab es utilizado en práctica clínica habitual en pacientes con uveítis que afectan al polo posterior, sobre todo aquellas que asocian edema macular. A pesar de la escasa evidencia sobre su uso en uveítis, el GE, en base a su propia experiencia, considera que podría presentar un balance favorable en el tratamiento de las uveítis NANIND. Estudios y series de casos no incluidos en el cuerpo de evidencia revisado van en la misma dirección.^{152, 153}

Rituximab (vs Terapia citotóxica combinada)

Se identificó un único ECA que incluyó 20 pacientes con uveítis asociada a enfermedad de Behçet,¹⁴⁷ a los que se les administraban 2 ciclos de 1000 mg cada 15 días de rituximab o terapia combinada citotóxica consistente en un pulso de ciclofosfamida 1000 mg/mes, azatioprina 2-3 mg/kg al día y prednisolona 0,5 mg/kg al día (la prednisolona se redujo gradualmente si había mejora de la inflamación ocular). Los pacientes fueron tratados durante 6 meses.

La calidad global de la evidencia sobre los efectos fue considerada baja, debido a que no se aporta información sobre la mayoría de los dominios que permiten evaluar el riesgo de sesgo, y al pequeño número de pacientes incluidos. Además, no se utiliza la OCT para medir el CMT, por lo que no se ha tenido en cuenta esta variable de resultado.

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia muestra que ninguno de los tratamientos mejora la AV. Además, rituximab aumenta el riesgo de sufrir eventos adversos frente a la terapia citotóxica. En base a la escasa evidencia disponible,

proveniente de un solo ECA con pocos pacientes que no evalúa el EMU de forma precisa, el GE considera que no puede emitir un juicio sobre el balance de los efectos de las intervenciones.

Interferón

Interferón alfa subcutáneo vs control (no tratamiento)

Se identificó un único ECA llevado a cabo en dos centros comparó en pacientes afectados de uveítis posterior, con coriorretinopatía de Birdshot HLA A29+, sarcoidosis, lupus y causas indeterminadas, un grupo de 14 pacientes que recibió Interferón alfa subcutáneo 3 veces por semana frente a 19 que no recibieron un tratamiento específico (control), durante 4 meses.¹¹⁷

La calidad global de la evidencia fue considerada baja debido al riesgo de sesgo asociado al cegamiento de pacientes e investigadores y a la falta de información sobre la aleatorización, además, debido al bajo número de pacientes incluidos existe riesgo de imprecisión, detectándose un amplio IC que cruza la línea de no efecto.

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia muestra que no existen diferencias significativas en la disminución de CMT. Sí se recogió una mejora de AV en el peor ojo en los pacientes que recibieron interferón alfa subcutáneo. En cuanto a efectos indeseables, el grupo interferón presentó mayor riesgo de sufrir efectos adversos que el grupo control. El GE considera que, a pesar del mayor riesgo de efectos indeseables, estos son leves y los beneficios del tratamiento con interferón alfa subcutáneo probablemente superan a los riesgos.

Interferón alfa subcutáneo frente a Corticoides sistémicos

Se ha identificado un único estudio que ha sido descrito previamente.¹¹⁷

La calidad global de la evidencia fue considerada baja. El balance entre efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia considerada muestra en sus resultados que el interferón alfa subcutáneo no presenta diferencias significativas frente a los corticoides sistémicos a la hora de reducir el CMT ni en la mejora de AV, ni tampoco en el riesgo de causar efectos adversos. El balance no favorece a ninguna de las intervenciones sobre la otra. El GE, además, en base a lo anterior, a su propia experiencia y a otros estudios no ECA no incluidos en la evidencia revisada,^{154, 155} considera que el interferón alfa podría ser eficaz y seguro para la reducción del EM y mejora la AV.

Interferón vs Metotrexato

En un estudio comentado anteriormente,¹³⁹ en el que calidad global de la evidencia fue considerada baja, el GE consideró que el balance entre efectos deseables e indeseables esperados está a favor del interferón beta subcutáneo en comparación al metotrexato.

Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación de los corticoides

El GE considera que el coste es elevado con fármacos biológicos (sarilumab, tocilizumab, rituximab e interferón) y reducido con terapia citotóxica combinada. 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 acceso.

Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes con EMU

El GE, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

Los desenlaces considerados clave para la toma de decisión fueron la reducción del grosor foveal medido por OCT, reducción de recidivas; e importantes la mejora de la agudeza visual, PROs: mejora de la actividad, capacidad visual, instrumentos de CVRS genéricos y específicos de oftalmología, los EA y toxicidad al fármaco.

7. Discusión y Conclusiones

Las uveítis y el edema macular uveítico constituyen un grupo heterogéneo de patologías en las que existe todavía una gran variabilidad 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 revisión sistemática 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 3 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 claves, la búsqueda bibliográfica, el análisis y 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).⁶

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 experiencia del GE en el manejo de estas patologías y su tratamiento para la formulación y 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 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.

8. Agenda de investigación futura

Después de la RS sobre la evidencia científica existente para el manejo de la uveítis realizada para la elaboración de estas recomendaciones, el GE considera que quedan múltiples aspectos por incluir en la futura agenda de investigación. Entre otros se pueden mencionar los siguientes:

- Sería interesante disponer de estudios de calidad en pacientes con UA crónicas que necesiten corticoides tópicos durante periodos prolongados de tiempo y en los que pueden aparecer EA relacionados con el uso de corticoides. En este subgrupo sería especialmente importante conocer la eficacia de los AINEs tópicos como tratamiento de mantenimiento o al menos su posible efecto coadyuvante para ahorrar corticoides.
- Se deben realizar estudios aleatorizados multicéntricos a largo plazo, que incluyan más pacientes en la comparación de los implantes intravítreos y en la comparación de corticoides sistémicos con tratamiento local con corticoides.
- Sería necesario realizar estudios comparativos de acetazolamida frente a corticoides u otros fármacos que hayan demostrado efectividad en reducir el EMU utilizando medidas de desenlace adecuadas, grosor macular medido por OCT.
- Es necesario realizar ensayos clínicos con distintos inmunomoduladores en comparación en pacientes con EMU, utilizando medidas de desenlace adecuadas como grosor macular medido por OCT, para valorar si hay algún inmunosupresor que tenga acción en este cuadro inflamatorio.
- El panel considera fundamental un mejor estudio de los diferentes fármacos biológicos en el tratamiento de las uveítis NANIND para conocer su eficacia, para lo cual sería preciso llevar a cabo ensayos clínicos frente a placebo y comparativos entre fármacos; que evalúen distintas poblaciones de pacientes con uveítis NANIND de diferentes etiologías. Es importante el estudio de nuevas dianas sin olvidar que la evidencia de los fármacos de los que ya disponemos y utilizamos en práctica clínica habitual es baja.

9. Responsabilidades éticas, agradecimientos y declaración de intereses

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

FINANCIADOR

Fundación Española de Reumatología

AGRADECIMIENTOS

El grupo de expertos 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 aportaciones al mismo.

También quieren agradecer al Dr. Federico Diaz 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.

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 ha declarado ausencia 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.

10. Anexos

10.1. De la Evidencia a la Decisión. Pregunta 1 uveítis anteriores.

De la evidencia a la recomendación: Corticoides, uveítis anteriores.

a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Corticoides vs placebo:

Prednisolona vs placebo:

Se identificó un ECA con 100 participantes que utilizó una escala no validada basada en signos y síntomas para evaluar la curación (Young et al 1982);²⁰ el GE no consideró esta medida de resultado como relevante.

Betametasona fosfato vs placebo:

Se identificó 1 ECA con 32 participantes para esta comparación (Dunne et al 1979),¹⁹ que no evalúa ninguna de las medidas de resultado consideradas relevantes por el GE.

Clobetasona fosfato vs placebo:

Se identificó 1 ECA con 32 participantes para esta comparación (Dunne et al 1979),¹⁹ que no evalúa ninguna de las medidas de resultado consideradas relevantes por el GE.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No es posible saber si los corticoides tópicos son más efectivos que placebo reduciendo la gravedad de los síntomas de la UA puesto que se ha encontrado insuficiente evidencia derivada de tres ECA antiguos de muy baja calidad de evidencia, que además no incluyen ninguna de las medidas de eficacia consideradas relevantes por el GE.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que los glucocorticoides tópicos son *gold standard* en el tratamiento de la UA desde 1950. Esta afirmación está basada en la práctica clínica y avalada por documentos de recomendaciones de sociedades científicas (Espinosa et al 2017).⁸ Por ello es improbable que puedan desarrollarse ECAs controlados con placebo.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Variable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Los estudios informan de la aparición de elevación de la PIO en los pacientes que recibieron corticoides tópicos, sin referir ninguna información de casos en los grupos que recibieron placebo.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que los EA conocidos de los corticoides tópicos incluyen irritación ocular, hiperemia, edema y visión borrosa. También se han asociado a un aumento de la PIO dentro de las 3-6 semanas del inicio de tratamiento en pacientes susceptibles, y su uso más prolongado también se ha relacionado con el desarrollo de cataratas subcapsulares posteriores. Otro potencial EA es el riesgo incrementado de desarrollo de queratitis por virus herpes (Smith 1989)²⁶

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** No hay estudios / Muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Los estudios identificados no evalúan las variables de resultado consideradas relevantes por el GE.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No es posible conocer si son más efectivos que placebo en el tratamiento de los signos y síntomas de la UA al encontrar insuficiente evidencia de las ECA analizados (calidad de evidencia muy baja).

- **Consideraciones adicionales:**

Los corticoides tópicos son el tratamiento estándar de la UA desde 1950. Son el estándar de práctica clínica habitual y diferentes consensos de expertos de Sociedades Científicas avalan esta opción de tratamiento. Puede resultar complejo realizar estudios comparativos entre corticoides tópicos y placebo en el tratamiento de la UA.

Corticoides vs otros corticoides:

Prednisolona acetato vs Rimexolona

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se han identificado un total de 4 ECA con un total de 379 pacientes, aunque la única medida de resultado informada en todos los ECA es la celularidad a los 28 días. Todos los estudios usan suspensiones al 1% de Prednisolona acetato y Rimexolona con una duración de entre 4 y 6 semanas (Foster *et al* 1996, reporta dos estudios; Biswas *et al* 2004; Arellanes-García *et al* 2005), En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Rimexolona	Con Prednisolona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Agudeza visual (1 ECA; n=66)	NI	NI	p= NS	-	⊕⊕⊖⊖ BAJA ^a CRÍTICA
Celularidad (día 28) (4 ECA n=379)	NI	NI	p= NS	-	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{b,c,d} CRÍTICA
Eventos adversos (cualquier gravedad) (1 ECA; n=66)	2/34 (5,9%)	5/32 (15,6%)	97 más por 1000 (de 27 menos a 692 más)	RR 2,66 (0,55 a 12,73)	⊕⊕⊖⊖ BAJA ^{a,e} IMPORTANTE
EA más frecuentes: descarga ocular, edema ocular, hiperemia ocular, dolor ocular, prurito ocular y visión borrosa.					
<p>ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NI: no informado; NS: no significativo; RR: riesgo relativo.</p> <p>Explicaciones:</p> <p>a. No se aporta información sobre los detalles del proceso de generación de la secuencia de aleatorización y sobre la ocultación de la misma. Pérdidas totales 15,4%. No se realiza análisis por intención de tratar o análisis de intención de tratar modificado. Cierta riesgo de notificación selectiva de los resultados y en la medición del resultado.</p> <p>b. En ninguno de los 4 estudios se aportó información sobre los detalles del proceso de generación de la secuencia de aleatorización ni sobre la ocultación de la misma. En uno de los estudios se producen 15,4%</p>					

Desenlaces	Con Rimexolona	Con Prednisolona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<p>pérdidas y no se realiza análisis por intención de tratar o análisis de intención de tratar modificado. Dos estudios presentan riesgo en la medición del resultado. Los 4 estudios presentan riesgo de notificación selectiva de los resultados. Se bajan dos niveles por riesgo de sesgo</p> <p>c. Se considera no penalizar por evidencia indirecta a pesar de que en Arellanes et al la medida es a las 6 semanas y en los dos ECA informados por Foster et al no todas las uveítis son anteriores si bien el % de uveítis no anteriores es menor del 10% en todos los grupos de los dos ECA.</p> <p>d. Incertidumbre acerca del IC95%</p> <p>e. Pequeño tamaño de muestra, se detectó un amplio IC95% que cruza la línea del no efecto.</p> <p>Referencias: Foster CS, Alter G, DeBarge LR, et al. Efficacy and safety of rimexolone 1% ophthalmic suspension vs 1% prednisolone acetate in the treatment of uveitis. Am J Ophthalmol. 1996;122(2):171-182. doi:10.1016/S0002-9394(14)72008-2 Biswas J, Ganeshbabu TM, Raghavendran SR, Raizada S, Mondkar S V., 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(3):147-153. doi:10.1007/s10792-004-5195-2 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(5):363-366.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

Desde el punto de vista de práctica clínica habitual, en el tratamiento de la UA se emplean corticoides tópicos de alta potencia (dexametasona fosfato) o de potencia media pero elevada penetración intraocular (prednisolona acetato). En la evidencia analizada no se encuentren diferencias en cuanto a la reducción de la celularidad en CA en el día 28 de tratamiento entre Prednisolona acetato, uno de los fármacos de referencia, frente a un corticoide suave de baja potencia como la rimexolona. En cualquier caso, se trata de estudios de baja calidad por lo que no es posible extraer conclusiones.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. En los ECAs analizados, los EAs generalmente son leves, a menudo se resuelven sin tratamiento y no conducen a un daño permanente. En la comparación de prednisolona 1% versus rimexolona 1%, el RR de desarrollar algún EA es ligeramente superior con prednisolona.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No favorece ni a la intervención ni a la comparación
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia más arriba.

La evidencia muestra que el tratamiento con Prednisolona 1% frente a Rimexolona 1%:

- No es más efectivo en la reducción de la celularidad en CA (Calidad muy baja).
- Podría aumentar el riesgo de desarrollar algún EA ocular 97 más por 1000 (de 27 menos a 692 más) aunque el amplio IC permite la posibilidad de efecto favorable y desfavorable (Calidad muy baja).

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que, aunque en práctica clínica la percepción es que el balance es favorable a la prednisolona, a la luz de la evidencia identificada no se puede concluir que favorezca a una de las intervenciones sobre la otra.

Prednisolona acetato vs Loteprednol:

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó una publicación que informa dos ECA con un total de 241 pacientes, que comparaban loteprednol etabonato 0,5% y prednisolona acetato 1% en pacientes con UAA, y una duración del tratamiento de 42 (n=66) y 28 días (n=175) (Cohen et al 1999).²¹ En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con comparador (Loteprednol)	Con Prednisolona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia (GRADE)
Celularidad 0, día 28-35 (2 ECA)	83/115 (72,3%) 720 por 1000	105/121 (86,8%) 868 por 1000	145 más por 1000 (de 36 más a 267 más)	RR 1,20 (1,05 a 1,37)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
Mejoría de celularidad ≥1 (día 28-35) (2 ECA)	91/115 (79,1%) 791 por 1000	110/121 (90,9%) 909 por 1000	119 más por 1000 (de 23 más a 221 más)	RR 1,15 (1,03 a 1,28)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
Eventos adversos	2/115 (1,7%)	2/121 (1,6%)	0,85 menos por 1000 (de 15 menos a 96 más) p=NS	RR 0,95 (0,14 a 6,64)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,b} IMPORTANTE
Edema macular (grupo loteprednol n=1), disminución agudeza visual (grupo loteprednol n=1), queratitis intersticial (grupo prednisolona n=1), degeneración macular relacionada con la edad (grupo prednisolona n=1).					

Explicaciones:

a. Consistencia entre los estudios no valorable porque esta medida de resultado se informa de manera agregada entre los dos estudios.

b. Se detectó un amplio IC95% que cruza la línea del no efecto.

Referencias:

Cohen CR, Davis J, DeBarge R, et al. Controlled evaluation of loteprednol etabonate and prednisolone acetate in the treatment of acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1999;127(5):537-544. doi:10.1016/S0002-9394(99)00034-3

- **Consideraciones adicionales:**

Los resultados coinciden con la experiencia clínica derivada de la práctica habitual.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- **Consideraciones adicionales:**

El efecto sobre la PIO, se observó un aumento más frecuentemente con prednisolona que con loteprednol (Cohen et al, 1999), aunque las diferencias no fueron significativas.

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Alta
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada Alta

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:**
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que la prednisolona frente al loteprednol:

- Es ligeramente superior en la reducción de la celularidad en CA y en el porcentaje de pacientes con celularidad 0 a los 28 días de tratamiento (calidad alta).
- No hay diferencias significativas en la tasa de EA (el porcentaje de pacientes con incremento de PIO de más de 10 mm Hg fue mayor en el grupo de prednisolona, aunque no alcanzó la significación estadística) (calidad alta).

El GE considera que el balance probablemente favorece a la prednisolona frente al loteprednol, aunque este último podría ser una alternativa terapéutica dado que las diferencias se sitúan en un rango límite con la diferencia clínicamente relevante.

- **Consideraciones adicionales:**

Prednisolona fosfato vs Betametasona fosfato

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** No sé sabe.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificaron dos estudios, en un ECA se comparó betametasona fosfato 0,1% (n=33) con prednisolona fosfato 0,5% (n=10), en pacientes con UAA tratados durante 3-4 semanas (Eilon et al 1981),²² mientras que en otro se evaluó la eficacia antiinflamatoria prednisolona fosfato disódico 0,5% [n=19] frente a betametasona fosfato disódico 0,1% [n=20]) en UAA no granulomatosa durante 21 días (Dunne et al 1985).²³

Los estudios no evaluaron medidas de resultado de eficacia relevantes para el GE (Mejora de signos, Mejora de síntomas, Respuesta al tratamiento). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con comparador (Betametasona)	Con Prednisolona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia (GRADE)
Eventos adversos (1 ECA; n=41)	24 por 1000	227 por 1000 (13 a 3948)	227 más por 1000 (13 menos a 3948 más) p= NS	RR 9,45 (0,54 a 164,5)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE
Otros resultados no incluidos en el perfil de evidencia	- Mejora de signos, Mejora de síntomas, Respuesta al tratamiento (comentar en consideraciones adicionales)				

Explicaciones:

a. El método de generación de la secuencia de aleatorización no es adecuado y no se aporta información sobre la ocultación de la asignación. 15,6% de pérdidas y no hacen análisis por intención de tratar. No se sabe si el evaluador estuvo cegado. Presenta alto riesgo de notificación selectiva de los resultados y de medición del resultado.

b. Pequeño tamaño de muestra, se detectó un muy amplio IC.

Referencias:

Eilon LA, Walker SR. Clinical evaluation of clobetasone butyrate eye drops in the treatment of anterior uveitis and its effect on intraocular pressure. Br J Ophthalmol. 1981;65(9):644-647. doi:10.1136/bjo.65.9.644
Dunne JA, Jacobs N, Morrison A, Gilbert DJ. Efficacy in anterior uveitis of two known steroids and topical tolmetin. Br J Ophthalmol. 1985;69(2):120-125. doi:10.1136/bjo.69.2.120

- **Consideraciones adicionales:**

Se trata de estudios antiguos con baja calidad de evidencia que analizan fármacos poco empleados para el tratamiento de la UA y que no incluyen las medidas de desenlace consideradas relevantes por el GE, por lo que no se pueden extraer conclusiones.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. Se registraron más EA en el grupo de prednisolona, aunque sin diferencia estadísticamente significativa.

Consideraciones adicionales:

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. No se identificó evidencia sobre eficacia, se registraron más EA en los pacientes que se trataron con prednisolona, aunque sin diferencias estadísticamente significativa. El GE considera que, en base a la escasa evidencia disponible y a su baja calidad, no es posible establecer un balance entre los efectos deseables e indeseables a favor o en contra de las intervenciones.

- **Consideraciones adicionales:**

Prednisolona acetato vs Metilprednisolona succinato

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un ECA que evaluó la eficacia y seguridad de metilprednisolona succinato sódica 1% sin preservante (n=40) y prednisolona acetato 1% con preservante (n=38) en pacientes con uUAA no infecciosa leve a moderada durante 2 semanas (Hedayafar et al 2014).²⁴ En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	con metil-prednisolona	con prednisolona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia (GRADE)
Reducción celularidad en CA seguimiento: 14 días	Media 2,52 (NI)	Media 2,86 (NI)	DM 0,34 (NI) puntos más de reducción en el grupo que recibió prednisona p= NS	-	⊕⊕⊕⊕ MODERADA ^a CRÍTICA
Disconfort/dolor ocular (0-12 puntos)	Media del cambio 0,55 (NI)	Media del cambio 1,43 (NI)	DM 0,88 (NI) puntos menos de disconfort en el grupo metilprednisolona p=0,01	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^b IMPORTANTE
Tinción corneal con fluoresceína (0-9 puntos)	1,38 (NI)	1,29 (NI)	DM 0,09 (NI) puntos menos con prednisona p= NS	-	⊕⊕⊕⊕ MODERADA ^a IMPORTANTE

Desenlaces	con metil-prednisolona	con prednisolona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia (GRADE)
<p>Explicaciones:</p> <p>a. No se aporta información sobre ocultación de la secuencia de aleatorización. Pacientes no cegados. Sin embargo, no se ha penalizado como muy serio al ser una medida de resultado objetiva.</p> <p>b. No se aporta información sobre ocultación de la secuencia de aleatorización. Pacientes no cegados.</p> <p>Referencias:</p> <p>Hedayatfar A, Hashemi H, Asgari S, Chee SP. Comparison of efficacy and ocular surface toxicity of topical preservative-free methylprednisolone and preserved prednisolone in the treatment of acute anterior uveitis. <i>Cornea</i>. 2014;33(4):366-372. doi:10.1097/ICO.0000000000000039</p>					

Los resultados del estudio no muestran diferencias significativas entre dos fármacos considerados por el GE de potencia antiinflamatoria similar.

- **Consideraciones adicionales:**

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Pequeños.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. Se utilizó una puntuación global de disconfort para evaluar los EA locales de los tratamientos. Esta puntuación fue menor en el grupo de la metilprednisolona sin conservantes a los 14 días de tratamiento (baja calidad de la evidencia para esta variable de resultado)

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada moderada.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No favorece ni a la intervención ni a la comparación
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con Prednisolona acetato vs Metilprednisolona succinato, a los 14 días:

- No existe diferencia en la reducción celularidad en CA

- Mejora ligeramente Disconfort/dolor ocular 0-12 puntos (DM 0,88 puntos menos de disconfort en el grupo metilprednisolona (NI); p=0,01).

- **Consideraciones adicionales:**

Prednisolona acetato vs Difluprednato

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Moderados.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Dos ECA en fase III multicéntricos (n=200) informados en el artículo de Sheppard et al 2017 evaluaron la eficacia y seguridad de la prednisolona acetato 1% (n=94) en comparación con difluprednato 0,05% (n=106) en UAA endógena mediante un análisis de eficacia conjunto.²⁵ Los resultados de ambos estudios se informan agregados en la siguiente tabla:

Desenlaces	con Difluprednato	con prednisolona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia (GRADE)
Celularidad 0 (día 28)	777 por 1000	707 por 1000 (598 a 847)	70 menos por 1000 (de 179 menos a 70 más)	RR 0,91 (0,77 a 1,09) p= NS	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^a CRÍTICA
Celularidad (día 28)	Media -2,3 (0,82)	Media -2,1 ± 0,82	DM -0,2 puntos a favor de difluprednato (de -0,47 a 0,07) p=0,05	-	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^a CRÍTICA
Función visual auto-percibida (VFQ-25) (día 42)	Media 89,8 (12,18)	Media 88,7 (12,90)	DM 1,1 puntos a favor de difluprednato (de -2,4 a 4,6) p=NS	-	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^a IMPORTANTE
Calidad de vida laboral WLQ-Subescala física (día 42)	Media 6,5 (15,12)	Media 13,9 (24,68)	DM 7,4 a favor del difluprednato (de -13,04 a -1,76) p=0,01	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
Eventos adversos (cualquier EA)	557 por 1000	501 por 1000 (384 a 652)	56 menos por 1000 (de 173 menos a 95 más)	RR 0,90 (0,69 a 1,17) p= NS	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^a IMPORTANTE
<p>Explicaciones: a. Se detectó un muy amplio IC95% que cruza la línea del no efecto.</p> <p>Referencias: Sheppard JD, Foster CS, Toyos MM, et al. Difluprednate 0.05% versus Prednisolone Acetate 1% for Endogenous Anterior Uveitis: Pooled Efficacy Analysis of Two Phase 3 Studies. Ocul Immunol Inflamm. 2017;27(3):484-496. doi:10.1080/09273948.2017.1407433</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

El difluprednato no está comercializado en Europa y sí en EEUU.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. No se registraron diferencias en la aparición de cualquier EA ni tampoco en los EA oculares entre difluprednato y prednisolona 1% (calidad de evidencia moderada). En cuanto a la PIO, ésta aumento en un porcentaje superior de pacientes tratados con difluprednato (10.4%) vs prednisolona (6.4%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada Moderada.

- **Consideraciones adicionales**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece a la comparación
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con Prednisolona frente a difluprednato:

- La eficacia del tratamiento en la reducción de la celularidad en CA fue similar en ambos grupos de tratamiento, aunque los pacientes tratados con difluprednato emplearon la mitad de gotas para conseguir un efecto similar.

- No hubo diferencia en el riesgo de sufrir EA.

El GE considera que el balance probablemente favorece al difluprednato, sin embargo, este fármaco está disponible en EE.UU. pero no lo está en el contexto europeo.

- **Consideraciones adicionales:**

Prednisolona acetato vs Dexametasona fosfato en aplicador

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un ECA que comparó dexametasona fosfato sódica 8% (n=14) y 15% (n=15) mediante el aplicador ocular Visulex y prednisolona acetato 1% (n=15) en pacientes con UAA no infecciosa (Papangkorn et al 2019).²⁷ En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Dexametasona	Con Prednisolona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Agudeza visual logMAR (29 días)	8%: Media -0,07 (NI) 15%: Media -0,21 (NI)	Media 0,04	DM (8%): 0,11 (NI) mayor en el grupo con prednisolona DM (15%): 0,25 (NI) mayor en el grupo con prednisolona p>0,05 (NS)	- -	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^a CRÍTICA
Pacientes con Celularidad 0 en CA (día 29)	8%: 929 por 1000 15%: 867 por 1000	799 por 1000 (595 a 1068) 798 por 1000 (581 a 1101)	8%: 130 menos por 1000 (de 334 menos a 139 menos) 15%: 69 menos por 1000 (de 286 menos a 234 más)	RR 0,86 (0,64 a 1,15) RR 0,92 (0,67 a 1,27) p= NS	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^b CRÍTICA
Mejora de la celularidad (día 29)	8%: Media 0,2 (NI) 15%: Media 1,4 (NI)	2,1 (NI)	8%: DM 1,9 (NI) mayor en el grupo prednisolona 15%: DM 0,7 (NI) mayor en el grupo prednisolona NS	- -	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^a CRÍTICA
Eventos adversos (cualquier gravedad)	8%: 500 por 1000 15%: 600 por 1000	200 por 1000 (65 a 625) 198 por 1000 (66 a 594)	8%: 300 menos por 1000 (de 435 menos a 125 más). 15%: 402 menos por 1000 (de 534 menos a 6 menos).	RR 0,40 (0,13 a 1,25) p=NS RR 0,33 (0,11 a 0,99) p<0,05	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^b IMPORTANTE
Explicaciones: a. Pequeño tamaño de muestra. b. Pequeño tamaño de muestra, se detectó un muy amplio IC.					
Referencias:					

Desenlaces	Con Dexametasona	Con Prednisolona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Papangkorn K, Truett KR, Vitale AT, et al. Novel Dexamethasone Sodium Phosphate Treatment (DSP-Visulex) for Noninfectious Anterior Uveitis: A Randomized Phase I/II Clinical Trial. <i>Curr Eye Res.</i> 2019;44(2):185-193. doi:10.1080/02713683.2018.1540707					

- **Consideraciones adicionales:**

Estudio reciente de calidad de evidencia MODERADA que compara los dos fármacos de referencia más empleados en el tratamiento de la UA (prednisolona acetato y dexametasona fosfato, este último con un aplicador específico (Visulex®)). Se trata de un estudio bien diseñado que concluye que la diferencia del efecto es inapreciable entre los dos fármacos, lo cual coincide con la experiencia clínica según el GE.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La tasa de cualquier EA fue superior en los dos grupos de dexametasona (8 y 15%) frente a prednisolona 1%, siendo estadísticamente significativa en el grupo que recibió la dosis más alta de dexametasona.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No favorece ni a la intervención ni a la comparación.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia sobre el tratamiento con dexametasona fosfato sódica al 8% (n=14) y 15% (n=15) administrada mediante el aplicador ocular Visulex® frente a prednisolona acetato 1%, muestra que a los 29 días:

- No mejora de manera significativa la AV.
- No existen diferencias entre los grupos en la mejora de la celularidad ni en proporción de pacientes que alcanzó la celularidad 0 en CA, que mejoró significativamente desde inicio en los tres grupos.
- El riesgo de sufrir EA podría ser mayor en los grupos que recibieron Dexametasona fosfato en aplicador, especialmente en el de dosis más alta.

- **Consideraciones adicionales:**

Prednisolona acetato vs Dexametasona fosfato en iontoforesis

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un ECA con 193 participantes (Sheppard et al 2020) que comparó dexametasona fosfato solución (EGP-437) administrada por iontoforesis transescleral (EyeGate® II Drug Delivery System) (n=96) con prednisolona acetato 1% solución oftálmica (n=97) durante 28 días en pacientes con UAA, y evaluados a los 56 desde el inicio del tratamiento (28 días después de la última dosis de tratamientos).²⁸ En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Dexametasona en iontoforesis	Con Prednisolona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia (GRADE)
Agudeza visual BCVA (29 días)	Media 82,1 (10,1)	83,4 (8,2)	DM 1,3 (-1,30 a 3,90) mayor en el grupo prednisolona; p= NS	-	⊕⊕⊕⊕ MODERADA ^{a,b} CRÍTICA
Celularidad 0 (día 56)	804 por 1000	844 por 1000 (716 a 997)	40 más por 1000 (de 88 menos a 193 más)	RR 1,05 (0,89 a 1,24)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA ^{a,b} CRÍTICA
Eventos adversos (cualquier gravedad)	500 por 1000	455 por 1000 (335 a 610)	45 menos por 1000 (de 165 menos a 110 más)	RR 0,91 (0,67 a 1,22)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA ^{a,b} IMPORTANTE

Explicaciones:
a. No se aporta información sobre los detalles del proceso de generación de la secuencia de aleatorización y sobre la ocultación de la misma. Gravedad de la uveítis entre los grupos no comparable en línea base.
b. Se detectó un amplio IC.

Referencias:
Sheppard J, Garg S, Lievens C, et al. Iontophoretic Dexamethasone Phosphate Compared to Topical Prednisolone Acetate 1% for Noninfectious Anterior Segment Uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2020;211:76-86.
doi:10.1016/j.ajo.2019.10.032

Los resultados coinciden con la experiencia clínica según el GE.

- **Consideraciones adicionales:**

El estudio compara los dos fármacos de referencia más empleados en el tratamiento de la UA (prednisolona acetato y dexametasona fosfato, este último con un sistema novedoso de aplicación, la iontoforesis, cuyo objetivo es aumentar la penetración intraocular del fármaco).

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. No se registraron diferencias significativas entre los dos tratamientos en la tasa de aparición de EA, ni tampoco en cuanto a la cifra media de PIO, por lo que el GE considera que la diferencia en cuanto a EA es inapreciable.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada Moderada.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No favorece ni a la intervención ni a la comparación
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que no existen diferencias entre los tratamientos en mejora de la celularidad en CA ni tampoco en la agudeza visual (calidad evidencia moderada). La diferencia en el riesgo de sufrir EA entre la prednisolona y la dexametasona fosfato en iontoforesis es inapreciable (calidad moderada).

El GE considera que los tratamientos son similares y el balance entre los efectos deseables e indeseables no favorece a ninguno.

- **Consideraciones adicionales:**

--

f) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importantes.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con uveítis otorgan a los diferentes desenlaces.

- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

El GE consideró los siguientes desenlaces según su importancia para la toma de decisiones:

- Agudeza visual (Crítica)
- Reducción de recidivas (Crítica)
- Reducción de células en CA (Crítica)
- PROs; mejora de la actividad, capacidad visual, instrumentos de CVRS genéricos y específicos de oftalmología. (Importante)
- Eventos adversos y toxicidad al fármaco (Importante)

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:**
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados.

- **Consideraciones adicionales:**

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente sin impacto.
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

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.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

Se trata de un grupo de fármacos ampliamente disponible y utilizado.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí

- Evidencia procedente de la investigación:
- Consideraciones adicionales:

m) Otras consideraciones

- Consideraciones de subgrupos:
- Monitorización y evaluación
- Prioridades de investigación

De la evidencia a la decisión: Antiinflamatorios no esteroideos, uveítis anteriores.

a) ¿Es prioritario este problema?

- Juicio: Sí
- Evidencia procedente de la investigación:

AINE vs control (No se identificaron estudios)

Prednisolona fosfato vs Tolmetín

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio: No se sabe
- Evidencia procedente de la investigación:

Se identificaron 2 ECA con un total de 105 participantes que evaluaron el efecto tóxico de la prednisolona fosfato 0,5% frente al AINE tolmetín sódico 5% (Dunne et al. 1985; Young et al. 1982).^{20, 23} Para evaluar la eficacia utilizaron una escala no validada basada en signos y síntomas para evaluar la curación; el GE no consideró esta medida de resultado como relevante. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Tolmetín	Con Prednisolona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Eventos adversos: escozor ocular pasajero (1 ECA; n=39)	300 por 1000	159 por 1000 (45 a 543)	141 menos por 1000 (de 255 menos a 243 más)	RR 0,53 (0,15 a 1,81)	⊕⊕⊖⊖ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE

Explicaciones:

a. El método de generación de la secuencia de aleatorización no es adecuado y no se aporta información sobre la ocultación de la asignación. 15,6% de pérdidas y no hacen análisis por intención de tratar. No se sabe si el evaluador estuvo cegado. Presenta alto riesgo de notificación selectiva de los resultados y de medición del resultado.

b. Pequeño tamaño de muestra, se detectó un muy amplio IC.

Referencias:

Young BJ, Cunningham WR, 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(6):389-391. doi:10.1136/bjo.66.6.389

Dunne JA, Jacobs N, Morrison A, Gilbert DJ. Efficacy in anterior uveitis of two known steroids and topical tolmetin. Br J Ophthalmol. 1985;69(2):120-125. doi:10.1136/bjo.69.2.120

Los autores no utilizan las medidas de resultado que el GE considera adecuadas para evaluar la eficacia de los tratamientos de la UA. Se trata de un estudio muy antiguo de baja calidad (ver más abajo).

- **Consideraciones adicionales:**

En el mismo estudio utilizando una escala de signos y síntomas no validada, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que tomó prednisona fosfato y el que tomó tolmetín.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada Baja.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. Los resultados provenientes de la evidencia muestran que:

- No se encontró evidencia sobre las variables relevantes para el GE en la comparación de efectos deseables.

- Podría existir una tendencia a menor riesgo de escozor con prednisona que con tolmetín (141 menos por 1000 (de 255 menos a 243 más) pero la diferencia no es estadísticamente significativa y no es posible establecer una conclusión (calidad baja).

El GE considera que, en base a la evidencia identificada, no es posible emitir un juicio sobre el balance de los efectos en esta comparación.

- **Consideraciones adicionales:**

Betametasona fosfato vs Tolmetín

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Un solo ECA evaluó una solución oftálmica de betametasona fosfato disódico 0,1% (n=20) frente a tolmetín sódico dihidratado 5% (n=21) durante 21 días (Dunne et al 1985).²³ En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Tolmetín	Con Betametasona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Eventos adversos: escozor ocular pasajero	300 por 1000	24 por 1000 (0 a 384)	276 menos por 1000 (de 300 menos a 84 más)	RR 0,08 (0,00 a 1,28)	⊕⊕⊖⊖ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE

Explicaciones:

a. El método de generación de la secuencia de aleatorización no es adecuado y no se aporta información sobre la ocultación de la asignación. 15,6% de pérdidas y no hacen análisis por intención de tratar. No se sabe si el evaluador estuvo cegado. Presenta alto riesgo de notificación selectiva de los resultados y de medición del resultado.

b. Pequeño tamaño de muestra, se detectó un amplio IC95% que cruza la línea del no efecto.

Referencias:

Desenlaces	Con Tolmetín	Con Betametasona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Dunne JA, Jacobs N, Morrison A, Gilbert DJ. Efficacy in anterior uveitis of two known steroids and topical tolmetin. Br J Ophthalmol. 1985;69(2):120-125. doi:10.1136/bjo.69.2.120					

Los autores no utilizan las medidas de resultado que el GE considera adecuadas para evaluar la eficacia de los tratamientos de la UA. Se trata de un estudio muy antiguo de baja calidad (ver más abajo).

- **Consideraciones adicionales:**

En el mismo estudio utilizando una escala de signos y síntomas no validada, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que tomó prednisolona fosfato y el que tomó tolmetín.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Pequeños

- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. Un 30% de los pacientes que recibieron tolmetín sufrieron escozor ocular frente a ninguno en el grupo que recibió Betametasona.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja

- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No se sabe

- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. Los resultados provenientes de la evidencia muestran que:

- No se encontró evidencia sobre las variables relevantes para el GE en la comparación de efectos deseables.

- La evidencia muestra que podría existir un mayor riesgo de escozor con tolmetín que con prednisolona (30% vs 0%) (calidad baja).

El GE considera que, en base a la evidencia identificada, no es posible emitir una conclusión sobre el balance de los efectos en esta comparación.

- **Consideraciones adicionales:**

Dexametasona vs Indometacina

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables

- **Evidencia procedente de la investigación:**

Un ECA multicéntrico con un total de 49 participantes evaluó la eficacia de la aplicación tópica de indometacina 1% (n=25) frente a una preparación de dexametasona 0,1% (n=24) en pacientes con UAA no granulomatosa tratados durante 14 días (Sand et al 1991).²⁹ En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Indometacina	Con Dexametasona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Agudeza visual: no informan el método de medida	NI	NI	NI p= NS	-	⊕⊕⊖⊖ BAJA ^a CRÍTICA

Desenlaces	Con Indometacina	Con Dexametasona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Eventos adversos (cualquier gravedad)	280 por 1000	126 por 1000 (36 a 428)	154 menos por 1000 (de 244 menos a 148 más)	RR 0,45 (0,13 a 1,53) p= NS	⊕⊕⊖⊖ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE

Explicaciones:

a. No se aporta información sobre los detalles del proceso de generación de la secuencia de aleatorización y sobre la ocultación de la misma. Pacientes no cegados. Riesgo incierto de notificación selectiva de los resultados y alto en la medición del resultado.

b. Pequeño tamaño de muestra, se detectó un muy amplio IC.

Referencias:

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.* 1991;69(2):145-148. doi:10.1111/j.1755-3768.1991.tb02703.x

El estudio no informa que método de medida de la agudez visual se utiliza.

- **Consideraciones adicionales:**

Los autores incluyen una puntuación inflamatoria no validada que no es considerada relevante por el GE. No se informa del valor de p al final del estudio, aunque sí se aprecia una tendencia a mejor efecto del corticoide (14 días). A los 7 días de tratamiento, el corticoide muestra un efecto terapéutico significativamente mayor.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. Los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con Dexametasona frente a Indometacina en pacientes con UAA no granulomatosa, tratados durante 14 días:

- No presenta diferencias en la mejora de la agudeza visual (Calidad baja).
- No parece diferir de forma significativa en el riesgo de EA (Calidad baja).

El GE considera que, en base a la escasa evidencia y calidad baja de la misma, no es posible saber cuál es el balance entre riesgos y beneficios de las intervenciones.

- **Consideraciones adicionales:**

--

f) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importantes
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se han identificado estudios que informen del valor que las personas con uveítis otorgan a los diferentes desenlaces.

- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

El GE consideró los siguientes desenlaces según su importancia para la toma de decisiones:

- Agudeza visual (Crítica)
- Reducción de recidivas (Crítica)
- Reducción de células en CA (Crítica)
- PROs; mejora de la actividad, capacidad visual, instrumentos de CVRS genéricos y específicos de oftalmología. (Importante)
- Eventos adversos y toxicidad al fármaco (Importante)

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:**
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados.

- **Consideraciones adicionales:**

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente sin impacto.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se encontró evidencia.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad en el acceso al tratamiento.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se encontró evidencia.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que es probable que los AINE sean aceptables por parte de los pacientes, a pesar de la mayor presencia de escozor dado que es un EA leve y transitorio.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se encontró evidencia.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE no considera que existan barreras considerables a la implementación de los AINE tópicos.

m) Otras consideraciones

Estudios fuera del cuerpo de evidencia incluido en la RS:

En una serie retrospectiva de 281 casos con EMU se observó una mejoría “modesta” en la BCVA y el CRT tras el tratamiento con nepafenaco. Este efecto fue mayor en el subgrupo de pacientes con UAA idiopática y en las relacionadas con HLA B27 que en otros grupos de uveítis, aunque la diferencia no fue significativa (Petrushkin et al 2018).³⁰

El tratamiento con Bromfenaco tópico 0,09% redujo significativamente el CRT y mejoró la BCVA a los 4 meses de tratamiento en una serie de 10 pacientes con uveítis no infecciosa (Saade et al 2021).³¹

Por otra parte, en una serie de 67 pacientes con EMU se realizó un estudio prospectivo comparativo evaluando la eficacia de bromfenaco tópico aislado comparado con bromfenaco + inyección intravítrea de bevacizumab y bromfenaco + inyección intravítrea de triamcinolona. Los resultados mostraron que bromfenaco aislado no resultó efectivo en la reducción del CRT, pero sí presentó un efecto sinérgico con las otras opciones terapéuticas (Radwan et al 2013).³²

Numerosos estudios analizan la eficacia de los AINEs tópicos (nepafenaco y bromfenaco) en la prevención del EM tras cirugía de cataratas, aunque este tema está fuera del objetivo de estas recomendaciones. También se ha analizado la eficacia de los AINEs tópicos versus corticoides tópicos en el control de la inflamación inducida por la cirugía de cataratas. En este sentido, en una revisión Cochrane no se puede establecer la equivalencia o superioridad de los AINEs tópicos con o sin corticoides tópicos asociados versus los corticoides tópicos aislados (Juthani et al 2017).¹⁵⁶

- **Consideraciones de subgrupos:**
- **Monitorización y evaluación**
- **Prioridades de investigación**

Sería especialmente interesante disponer de estudios de calidad en pacientes con UA crónicas que necesiten corticoides tópicos durante periodos prolongados de tiempo y en los que pueden aparecer EA relacionados con el uso de corticoides. En este subgrupo sería especialmente importante conocer la eficacia de los AINEs como tratamiento de mantenimiento o al menos su posible efecto coadyuvante para ahorrar corticoides.

De la evidencia a la decisión: Inmunomoduladores sintéticos convencionales, uveítis anteriores.

a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Sulfasalazina vs control (no tratamiento)

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un único ECA con un total de 22 participantes con UAA HLA-B27 positiva asociada a espondilitis anquilosante, que evaluó durante 36 meses los efectos de la sulfasalazina (n=10) comparado con un grupo sin tratamiento (n=12) para prevenir las recurrencias y reducir la gravedad de la UA asociada a la espondilitis anquilosante con inflamación intestinal (Benítez del Castillo et al 2000)³³ En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con no Tratamiento	Con Sulfasalazina	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Mejora Agudeza visual: no informan el método de medida (3 años)	Media 0,6 (NI)	Media 0,8 (NI)	DM: 0,2 Mejora a favor de sulfasalazina p=0,05	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^a CRÍTICA
Recidivas por paciente/año (3 años)	Media 1,0 (1,04)	Media 0,3 (0,67)	DM 0,7 Mejora a favor de sulfasalazina (de 0,1 a 1,5) p=0,016	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,b} CRÍTICA
Eventos adversos (cualquier gravedad)	No se comunicaron u observaron EA en ninguno de los grupos de comparación	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,c,d} IMPORTANTE

Explicaciones:

a. El método de generación de la secuencia de aleatorización no es adecuado y no se aporta información sobre la ocultación de la asignación. Presenta riesgo de notificación selectiva de los resultados.

b. Pequeño tamaño de muestra, IC95% amplio que cruza la línea del no efecto.

c. Se omite el análisis dado que no se observaron sucesos en ninguno de los estudios y por tanto no se ofrece información acerca de la probabilidad relativa.

d. Pequeño tamaño de muestra.

Referencias:

Benitez-del-castillo JM, Garcia-sanchez J, Iradier T, Banares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. Eye. 2000;14:340-343.

El estudio no especifica el método de medida de la AV.

• **Consideraciones adicionales:**

Otros estudios no ECA fuera del cuerpo de evidencia incluido en la RS van en consonancia con el ensayo identificado: un estudio prospectivo de un año de duración, comparando el número de brotes de UA en el año pre y postratamiento con sulfasalazina informó una reducción significativa (p=0.007) del número de brotes de 3,4 (SD 0,5) en el año anterior al inicio del tratamiento a 0,9 (SD 1,1) en el año posterior, en un grupo de 10 pacientes con uveítis refractaria con al menos 3 brotes anuales con distintos diagnósticos (idiopáticas, asociadas a HLA-B27 y a espondiloartritis) (Muñoz-Fernández et al 2003).³⁵ Otro estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes con espondiloartritis en la que los pacientes tratados con sulfasalazina tienen un número de brotes de uveítis significativamente menor que los pacientes no tratados con dicho fármaco (Dougados et al 1993).³⁴

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

• **Juicio:** No se sabe

• **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. No se comunicaron u observaron EA en ninguno de los grupos de comparación

• **Consideraciones adicionales:**

Según la experiencia de GE, es improbable que en un seguimiento de 3 años no se haya producido ningún evento adverso asociado al tratamiento.

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

• **Juicio:** Baja

• **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada Baja.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** probablemente favorece a la intervención
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. Los resultados provenientes de la evidencia muestran que la sulfasalazina vs no tratamiento, en el seguimiento a los 3 años:

- Mejora ligeramente la AV (DM 0,2; p=0,05).
- Disminuye la media de recidivas por paciente y año (1,0 vs. 0,3; p=0,016).
- No se registraron EA.

El GE considera que los resultados muestran un balance entre riesgos y beneficios que, a pesar de no contar con evidencia sobre los efectos no deseados de la intervención, probablemente favorece a la sulfasalazina.

- **Consideraciones adicionales:**

Metotrexato: Fuera del cuerpo de la evidencia, el GE decide comentar un estudio prospectivo longitudinal en 10 pacientes con 3 o más brotes de UAA de origen no infeccioso ni tumoral, donde se compara la evolución del año pre y postratamiento con metotrexato, encontrando una reducción significativa (p=0,011) de 3,4 ±0,52 brotes en el año previo a 0,89 ±1,1 brotes en el año de tratamiento.³⁶

--

f) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importantes
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se han identificado estudios que informen del valor que las personas con uveítis otorgan a los diferentes desenlaces.

- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

El GE consideró los siguientes desenlaces según su importancia para la toma de decisiones:

- Agudeza visual (Crítica)
- Reducción de recidivas (Crítica)
- Reducción de células en CA (Crítica)
- PROs; mejora de la actividad, capacidad visual, instrumentos de CVRS genéricos y específicos de oftalmología. (Importante)
- Eventos adversos y toxicidad al fármaco (Importante)

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** Reducción de costes elevada.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que la sulfasalazina es un fármaco de coste muy bajo.

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente aumenta.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se encontró evidencia.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE, en base a su propio criterio, considera que la intervención aumenta a la equidad.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se encontró evidencia.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que es probable que sea aceptable, dado que es un tratamiento oral con pocos y tolerables efectos adversos según su propia experiencia clínica.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se encontró evidencia.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE no considera que haya problemas a la factibilidad.

m) Otras consideraciones

- **Consideraciones de subgrupos:**
- **Monitorización y evaluación**
- **Prioridades de investigación**

Inmunomoduladores sintéticos convencionales vs otros tratamientos (no hay estudios)

De la evidencia a la decisión: Inmunomoduladores biológicos, uveítis anteriores.

a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Anti TNF

Adalimumab vs no tratamiento con adalimumab (ambos con corticoides a dosis altas en pauta descendente e inmunosupresor estándar)

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un solo ECA con un total 25 participantes de los que 15 eran pacientes con UA. Se evaluó la eficacia y seguridad del inhibidor de TNF α adalimumab en pacientes con uveítis refractaria a pesar de la terapia inmunosupresora estándar. Compararon los pacientes tratados con adalimumab, corticoides a dosis altas en pauta descendente e inmunosupresor estándar (n=10) con pacientes tratados únicamente

con corticoides a dosis altas en pauta descendente e inmunosupresor estándar (n=15) durante 3 meses. A las 12 semanas, si no había mejoría, se permitía un rescate con el paso de pacientes al grupo ADA (n=10) (Mackensen et al 2018).³⁷ En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con control	Con el Adalimumab	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Mejoría de la agudeza visual logMAR (3 meses)	Media -0,1 logMAR (NI)	Media -0,4 (NI)	NI 100% g. adalimumab mejoran frente a un 60% g. control p= NI	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^a CRÍTICA
Aumento de actividad de la uveítis	733 por 1000	103 por 1000 (15 a 660)	630 menos por 1000 (de 718 menos a 73 menos)	RR 0,14 (0,02 a 0,90)	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,c,d} CRÍTICA
Infecciones	133 por 1000	898 por 1000 (243 a 3316)	765 más por 1000 (de 110 más a 3183 más)	RR 6,75 (1,83 a 24,93)	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,c,d} CRÍTICA
Eventos gastrointestinales	133 por 1000	798 por 1000 (211 a 3008)	665 más por 1000 (de 78 más a 2875 más)	RR 6,00 (1,59 a 22,62)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,c,e} IMPORTANTE
Eventos cardiacos	67 por 1000	302 por 1000 (36 a 2504)	234 más por 1000 (de 31 menos a 2437 más)	RR 4,50 (0,54 a 37,38)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,c,e} IMPORTANTE
Reacciones en el lugar de la inyección	200 por 1000	200 por 1000 (40 a 990)	0 más por 1000 (de 160 menos a 790 más)	RR 1,00 (0,20 a 4,95)	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,c,d} IMPORTANTE
<p>Explicaciones: a. En la muestra total, cinco pacientes perdidos y 10 que cambian de grupo y no hacen análisis por intención de tratar. b. Solo 15 con UA. c. Penalizado por evidencia indirecta porque se incluyen todos los pacientes del estudio, no solo las UA. d. Poco tamaño de muestra, se detectó un amplio IC. e. Pequeño tamaño de muestra, se detectó un muy amplio IC95% que cruza la línea del no efecto.</p> <p>Referencias: Mackensen F, Heinz C, Jakob E, et al. Randomized Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Adalimumab in Patients with Different Forms of Refractory Uveitis. <i>Ocul Immunol Inflamm.</i> 2018;26(7):1015-1022. doi:10.1080/09273948.2017.1411518</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

Fuera del cuerpo de evidencia revisado, el estudio controlado con placebo RAPID-axSpA investigó la eficacia de certolizumab en todo el espectro de pacientes con EspA axial activa (radiográfica y no radiográfica). Se han publicado resultados post hoc de este ensayo sobre los brotes de uveítis en pacientes con espondiloartritis, encontrando que los pacientes tratados con certolizumab tuvieron una reducción del número de brotes de uveítis/100 pacientes/año tanto si habían tenido episodios previos como si no. Los brotes se redujeron en aproximadamente el 60% a lo largo del seguimiento de 204 semanas (Rudwaleit et al 2016).³⁹ El estudio C-VIEW investiga el efecto de certolizumab en la reducción de brotes de UAA en 89 pacientes con EspA axial, radiográfica o no, que eran HLA-B27 positivos y tenían historia previa de UAA. Estudio abierto, prospectivo y longitudinal que compara los brotes de UAA en pacientes tratados con certolizumab durante 96 semanas respecto a las 48 semanas previas al inicio del tratamiento. Encuentra un 82% de reducción del número de brotes (van der Horst-Bruinsma et al 2021).³⁸ Recientemente se ha publicado una revisión narrativa que analiza estos estudios, entre otros, y que indica un posible efecto positivo de certolizumab en la reducción de brotes.⁴⁰

Otro estudio multicéntrico retrospectivo, serie de 15 pacientes con uveítis secundarias a espondiloartritis refractarias a diversos tratamientos, tratadas con golimumab durante dos años mostrando una reducción significativa (al comparar con la situación basal) de las células en CA ($p=0,04$) y mejoría también significativa de la agudeza visual ($p=0,03$) (Calvo-Río et al 2016).⁴¹

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE, en base a su propio criterio, considera que el balance entre efectos deseable e indeseados no es favorable a etanercept y los fármacos anti-IL17A en general para las UA.

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada Baja.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. Los resultados muestran que el tratamiento adicional de Adalimumab en pacientes refractarios que ya toman corticoides a dosis altas en pauta descendente e inmunosupresor estándar, a los 3 meses:

- Mejora la agudeza visual (-0,4 vs. -0,1 logMAR) y la proporción de pacientes que mejoran su AV (100% vs. 60%)
- Disminuye el riesgo de sufrir un aumento de actividad de la uveítis (RR 0,14 (0,02 a 0,90); 630 menos por 1000 (de 718 menos a 73 menos)
- Aumenta significativamente el riesgo de infecciones, eventos adversos intestinales. Además, podría haber una tendencia a mayor riesgo de eventos cardiacos.

El GE considera que, los efectos indeseables son leves y, por tanto, el balance probablemente favorece la intervención.

- **Consideraciones adicionales:**

Anti TNF versus otros tratamientos (No se identificaron estudios)

--

f) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importantes.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con uveítis otorgan a los diferentes desenlaces.

- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

El GE consideró los siguientes desenlaces según su importancia para la toma de decisiones:

- Agudeza visual (Crítica)
- Reducción de recidivas (Crítica)
- Reducción de células en CA (Crítica)
- PROs; mejora de la actividad, capacidad visual, instrumentos de CVRS genéricos y específicos de oftalmología). (Importante)
- Eventos adversos y toxicidad al fármaco (Importante)

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** Costes altos.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE, en base a su experiencia, considera que el coste de Adalimumab va en descenso en los últimos años dado que actualmente se dispone de biosimilares.

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente sin impacto
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se identificó evidencia sobre la equidad de las intervenciones.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE, considera que no es probable que haya problemas de acceso al fármaco que pudieran disminuir la equidad en cuanto a los pacientes usuarios.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se identificó evidencia sobre la aceptabilidad de las intervenciones.

- **Consideraciones adicionales:**

El fármaco es inyectable, algunos pacientes que pueden tener aversión a esta vía de administración.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

El GE no considera que haya barreras a la factibilidad.

m) Otras consideraciones

- **Consideraciones de subgrupos:**
- **Monitorización y evaluación**
- **Prioridades de investigación**

10.2. De la Evidencia a la Decisión. Pregunta 2 Uveítis no anteriores

De la evidencia a la decisión: Corticoides, uveítis NANIND

a) ¿Es prioritario este problema?

- Juicio: Sí

Corticoides sistémicos

Metilprednisolona intravenosa versus placebo

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio: Moderados
- Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado un ECA (Mohammadi et al 2017) llevado a cabo en Irán con 34 pacientes 10-70 años con Behçet con UP o vasculitis retiniana que compara la eficacia y seguridad de metilprednisolona IV (1000 mg durante 3 días consecutivos) con placebo.⁵¹ Ambos grupos recibieron la misma dosis de ciclofosfamida y azatioprina durante 6 meses; y dosis de prednisolona ajustada al nivel de inflamación. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con placebo	Con Metilprednisolona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Mejoría en agudeza visual grafica Snellen (6 meses)	441 por 1000	675 por 1000 (432 a 1000)	234 más por 1000 (de 9 menos a 613 más); Cambio desde inicio: 0,8 vs 0,7; p = 0,01	RR 1,53 (0,98 a 2,39) n=68 ojos	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b,c,d} CRÍTICA
Recidivas (6 meses)	412 por 1000	58 por 1000 (8 a 428)	354 menos por 1000 (de 404 menos a 16 más)	RR 0,14 (0,02 a 1,04) n=34	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b,c,e} CRÍTICA
Calidad de vida relacionada con la visión (6 meses)	882 por 1000	944 por 1000 (759 a 1000)	62 más por 1000 (de 124 menos a 282 más); Cambio desde inicio: 7,3 vs 7,9; p = 0,33	RR 1,07 (0,86 a 1,32) n=34	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b,c,f} IMPORTANTE
Eventos adversos	176 por 1000	235 por 1000 (62 a 896)	58 más por 1000 (de 115 menos a 720 más)	RR 1,33 (0,35 a 5,08) n=34	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b,c,f} CRÍTICA
<p>No se reportaron eventos adversos importantes que conllevaran a la interrupción del tratamiento.</p> <p>Se observaron eventos adversos menores en 4 pacientes del grupo de estudio (un paciente tuvo hipertensión y edema, otro hipertensión e hiperglucemia, el tercer paciente tuvo cataratas y el cuarto tuvo presión intraocular alta) y 3 pacientes de control (un paciente tuvo hipertensión y catarata, otro paciente tuvo hipertensión y el tercero tuvo catarata).</p>					
<p>Explicaciones:</p> <p>a. Riesgo de sesgo rebajado 1 nivel: investigadores no cegados, y riesgo incierto en secuencia de aleatorización, ocultación de la asignación y pérdidas al seguimiento</p> <p>b. No se puede evaluar inconsistencia, estudio único</p> <p>c. Rebajado un nivel por evidencia indirecta: población mixta que incluye pacientes con UP y/ o vasculitis retiniana</p>					

Desenlaces	Con placebo	Con Metil-prednisolona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<p>d. Imprecisión rebajada 2 niveles: muy bajo número de participantes y eventos, y amplio IC que sugiere la posibilidad de beneficio o no diferencia</p> <p>e. Imprecisión rebajada 2 niveles: muy bajo número de participantes y eventos</p> <p>f. Imprecisión rebajada 2 niveles: muy bajo número de participantes y eventos, y amplio IC que sugiere la posibilidad de beneficio o daño.</p> <p>Referencias: Mohammadi M, Shahram F, Shams H, Akhlaghi M, Ashofteh F, Davatchi F. High-dose intravenous steroid pulse therapy in ocular involvement of Behcet's disease: a pilot double-blind controlled study. <i>Int J Rheum Dis.</i> septiembre de 2017;20(9):1269-76.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. No se encontró un aumento del riesgo de eventos adversos.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada Muy baja

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con *Metilprednisolona IV* frente a Placebo, a los 6 meses:

- Podría mejorar la AV (234 más por 1000 (de 9 menos a 613 más) (Calidad MUY BAJA).
- Podría disminuir el riesgo de recidivas (354 menos por 1000 (de 404 menos a 16 más)) (Calidad MUY BAJA).
- No mejora la actividad visual auto percibida (Calidad MUY BAJA).
- No aumenta el riesgo de EA (Calidad MUY BAJA).

- **Consideraciones adicionales:**

Existe 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. Sin embargo, posiblemente debido a su amplio uso en práctica clínica habitual desde hace décadas (Wakefield 1986)⁵⁴ y por los buenos resultados percibidos, no existen ensayos clínicos de calidad que avalen su uso.

Fuera de nuestra revisión, un estudio de baja calidad demostró mejoría en calidad de vida visual medida con NEI-VFQ-25 scores, aunque la mejoría con corticoides sistémicos fue más gradual que en los pacientes que recibieron implantes de triamcinolona. Solo aquellos con peor calidad visual y que recibieron implante mantuvieron la mejoría a 3 años (Sugar et al 2017).⁵²

Existe también evidencia de baja calidad, aunque concordante con lo observado en otras patologías, que sugiere que el uso de una mayor dosis de corticoides asocia mayor número de eventos adversos en uveítis NINAND (Suhler et al 2017).⁵³

Pese a la baja calidad de la evidencia, el panel recomienda el uso de corticoides sistémicos para el tratamiento de las uveítis NANIND, sobre todo en el momento agudo en uveítis con riesgo de pérdida de visión, o como terapia puente previa al inicio de inmunomoduladores de acción más lenta si fuera preciso.

Corticoides locales: Implante intravítreo de dexametasona

Implante intravítreo de Dexametasona versus placebo

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Un ECA evalúa la eficacia y seguridad del implante intravítreo de dexametasona a dosis alta (0,70 mg) y baja (0,35 mg) con placebo (Lowder et al 2011).⁵⁷ Se incluyeron 229 pacientes (77 dosis 0,70 mg; 76 dosis 0,35 mg y 76 placebo) con UI o UP y pérdida de agudeza visual debida a la uveítis. En este ensayo no se permitían medicaciones concomitantes (inmunosupresores y corticoides) salvo lo estrictamente necesario que era registrado como medicación de rescate. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con placebo	Con Implante intravítreo de Dexametasona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Mejoría en agudeza visual (BCVA): de ≥ 15 letras en la escala ETDR (8 sem)	66 por 1000	<u>DEX 0,35mg:</u> 395 por 1000 (162 a 963) <u>DEX 0,70 mg:</u> 428 por 1000 (177 a 1000)	329 más por 1000 (de 96 más a 897 más) n= 152 363 más por 1000 (de 111 más a 973 más) n=153	<u>DEX 0,35mg:</u> RR 6,00 (2,46 a 14,64) <u>DEX 0,70 mg:</u> RR 6,51 (2,69 a 15,79)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,b} CRÍTICA
Ausencia de haze vítreo: HZ=0 (8 semanas)	118 por 1000	<u>DEX 0,35mg:</u> 355 por 1000 (179 a 705) <u>DEX 0,70 mg:</u> 468 por 1000 (242 a 902)	237 más por 1000 (de 60 más a 586 más) n= 152 349 más por 1000 (de 123 más a 784 más) n=153	<u>DEX 0,35mg:</u> RR 3,00 (1,51 a 5,95) <u>DEX 0,70 mg:</u> RR 3,95 (2,04 a 7,62)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,c} CRÍTICA
Recidivas: necesidad de terapia de rescate (3 semanas)	145 por 1000	<u>DEX 0,35mg:</u> 26 por 1000 (6 a 114) <u>DEX 0,70 mg:</u> 13 por 1000 (1 a 98)	119 menos por 1000 (de 139 menos a 30 menos) n= 152 132 menos por 1000 (de 143 menos a 46 menos) n=153	<u>DEX 0,35mg:</u> RR 0,18 (0,04 a 0,79) <u>DEX 0,70 mg:</u> RR 0,09 (0,01 a 0,68)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,b} CRÍTICA
Recidivas: necesidad de terapia de rescate	382 por 1000	<u>DEX 0,35mg:</u> 252 por 1000 (153 a 404)	130 menos por 1000	<u>DEX 0,35mg:</u> RR 0,66 (0,40 a 1,06)	⊕⊕⊖⊖ BAJA ^{a,d}

Desenlaces	Con placebo	Con Implante intravítreo de Dexametasona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
(26 semanas)		<u>DEX 0,70 mg:</u> 221 por 1000 (134 a 366)	(de 229 menos a 23 más) n= 152 160 menos por 1000 (de 248 menos a 15 menos) n=153	<u>DEX 0,70 mg:</u> RR 0,58 (0,35 a 0,96)	CRÍTICA
Células en CA: ≥1 células en CA= empeoramiento (8 semanas)	382 por 1000	<u>DEX 0,35mg:</u> 198 por 1000 (114 a 336) <u>DEX 0,70 mg:</u> 141 por 1000 (76 a 263)	183 menos por 1000 (de 267 menos a 46 menos) n= 152 240 menos por 1000 (de 305 menos a 118 menos) n=153	<u>DEX 0,35mg:</u> RR 0,52 (0,30 a 0,88) <u>DEX 0,70 mg:</u> RR 0,37 (0,20 a 0,69)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,d} IMPORTANTE ⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b}
Calidad de vida relacionada con la visión (VFQ-25) (8 semanas)	media = 75,2	<u>DEX 0,35mg:</u> DM 0,1 más (6,29 menos a 6,49 más) <u>DEX 0,70 mg:</u> DM 0,1 menos (6,35 menos a 6,15 más)	MD 0.1 más alto (6.29 menor a 6.49 más alto) n=124 MD 0.1 menor (6.35 menor a 6.15 más alto) n=122	p= NS	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,e,f} IMPORTANTE
(26 semanas)	media = 73,4	<u>DEX 0,35mg:</u> DM 0,3 más (8,39 menos a 8,99 más) <u>DEX 0,70 mg:</u> DM 2,8 más (5,1 menos a 10,7 más)	MD 0.3 más alto (8.39 menor a 8.99 más alto) n=98 MD 2.8 más alto (5.1 menor a 10.7 más alto) n=102	p= NS	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,e,f} IMPORTANTE
Eventos adversos no graves Umbral de frecuencia: 5%	680 por 1000	<u>DEX 0,35mg:</u> 782 por 1000 (646 a 952) <u>DEX 0,70 mg:</u> 802 por 1000 (660 a 972)	102 más por 1000 (de 34 menos a 272 más) n= 149 122 más por 1000 (de 20 menos a 292 más) n=151	<u>DEX 0,35mg:</u> RR 1,15 (0,95 a 1,40) <u>DEX 0,70 mg:</u> RR 1,18 (0,97 a 1,43)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,g,h} CRÍTICA

Desenlaces	Con placebo	Con Implante intravítreo de Dexametasona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Eventos adversos graves oculares	67 por 1000	<u>DEX 0,35mg:</u> 81 por 1000 (26 a 254)	15 más por 1000 (de 41 menos a 187 más) n= 149	<u>DEX 0,35mg:</u> RR 1,22 (0,39 a 3,81)	⊕⊕⊖⊖ BAJA ^{a,f} CRÍTICA
		<u>DEX 0,70 mg:</u> 92 por 1000 (31 a 277)	25 más por 1000 (de 36 menos a 211 más) n=151	<u>DEX 0,70 mg:</u> RR 1,38 (0,46 a 4,16)	
Explicaciones					
a. No se puede evaluar inconsistencia, estudio único					
b. Imprecisión rebajada 1 nivel: bajo número de participantes. Solo se ha rebajado 1 nivel debido a que la magnitud del efecto es muy grande					
c. Imprecisión rebajada 1 nivel: bajo número de participantes. Solo se ha rebajado 1 nivel debido a que la magnitud del efecto es grande					
d. Imprecisión rebajada 2 niveles: bajo número de participantes y amplio IC que incorpora efecto favorable y no diferencia					
e. Riesgo de sesgo rebajado 1 nivel: alto número de pérdidas al seguimiento					
f. Imprecisión rebajada 2 niveles: muy bajo número de participantes y amplio IC que incorpora efecto favorable y efecto desfavorable					
g. No se ha rebajado por riesgo de sesgo, pero es importante notar que los autores usan un umbral de frecuencia del 5% que posiblemente minimice la ocurrencia de eventos adversos					
h. Imprecisión rebajada 2 niveles: muy bajo número de participantes y amplio IC que incorpora efecto desfavorable y no diferencia					
Referencias					
Lowder C, Belfort R, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. Arch Ophthalmol. mayo de 2011;129(5):545-53.					

- **Consideraciones adicionales:**

Los implantes intravítreos de dexametasona están indicados en ficha técnica para el tratamiento de las uveítis no infecciosas del segmento posterior del ojo en la dosis de 0,70mg. La dosis de 0,35mg no está comercializada en nuestro contexto.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. Se observó un discreto aumento no significativo de efectos adversos no graves y graves frente a placebo.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que en la práctica clínica se evidencia diferencia en el aumento de la PIO y cataratas en menor medida, aunque la evidencia identificada no lo muestre.

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** BAJA
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada (Las variables de resultado de eficacia consideradas críticas fueron consideradas de calidad moderada).

- **Consideraciones adicionales:**

e) **El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?**

- **Juicio:** a favor de la intervención
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con *Implante intravítreo de Dexametasona versus placebo*:

- Mejora la agudeza visual con ambas dosis (0,35 y 0,70 mg) a 8 semanas. Con 0,35 mg 329 más por 1000 (de 96 más a 897 más), con 0,70 mg 363 más por 1000 (de 111 más a 973 más). Calidad MODERADA.
- Consigue alcanzar ausencia de Haze vítreo con ambas dosis a 8 semanas. Con 0,35 mg 237 más por 1000 (de 60 más a 586 más), con 0,70 mg 349 más por 1000 (de 123 más a 784 más). Calidad MODERADA.
- Disminuye la necesidad de terapia de rescate con ambas dosis a 3 semanas (Con 0,35 mg 119 menos por 1000 (de 139 menos a 30 menos), con 0,70 mg 132 menos por 1000 (de 143 menos a 46 menos)) y a 26 semanas (con 0,35 mg 130 menos por 1000 (de 229 menos a 23 más), con 0,70 mg 160 menos por 1000 (de 248 menos a 15 menos)). Calidad MODERADA.
- Disminuye la celularidad en CA a 8 semanas, considerando ≥ 1 empeoramiento, con ambas dosis. Con 0,35 mg 183 menos por 1000 (de 267 menos a 46 menos), con 0,70 mg 240 menos por 1000 (de 305 menos a 118 menos). Calidad MODERADA.
- No parece mejorar la calidad de vida relacionada con la visión a 8 y 26 semanas. Calidad BAJA.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que el balance es favorable al implante de dexametasona a ambas dosis en comparación con placebo.

Implante intravítreo de Dexametasona dosis alta versus dosis baja

b) **¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?**

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Un ECA compara la eficacia y seguridad de dexametasona a dosis alta (0,70 mg) y dosis baja (0,35 mg) (Lowder et al 2011).⁵⁷ Se incluyeron 229 pacientes (77 dosis 0,70 mg; 76 dosis 0,35 mg y 76 placebo) con UI o UP y pérdida de agudeza visual debida a la uveítis. En este ensayo no se permitían medicaciones concomitantes (inmunosupresores y corticoides) salvo lo estrictamente necesario que era registrado como medicación de rescate. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con dosis baja	Con dexametasona dosis alta	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Mejoría en agudeza visual (BCVA): de ≥ 15 letras en la escala ETDR (8 semanas)	395 por 1000	430 por 1000 (292 a 628)	35 más por 1000 (de 36 menos a 211 más) n=153	RR 1,09 (0,74 a 1,59)	⊕⊕⊖⊖ BAJA ^{a,b} CRÍTICA
Ausencia de haze vítreo: HZ=0 (8 semanas)	355 por 1000	469 por 1000 (320 a 686)	114 más por 1000 (de 36 menos a 330 más) n=153	RR 1,32 (0,90 a 1,93)	⊕⊕⊖⊖ BAJA ^{a,c} CRÍTICA

Desenlaces	Con dosis baja	Con dexametasona dosis alta	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Recidivas: necesidad de terapia de rescate (3 semanas)	26 por 1000	13 por 1000 (1 a 140)	13 menos por 1000 (de 25 menos a 114 más) n= 153	RR 0,49 (0,05 a 5,33)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} CRÍTICA
Recidivas: necesidad de terapia de rescate (26 semanas)	250 por 1000	220 por 1000 (125 a 393)	30 menos por 1000 (de 125 menos a 143 más) n= 153	RR 0,88 (0,50 a 1,57)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} CRÍTICA
Células en CA: ≥1 células en CA= empeoramiento (8 semanas)	197 por 1000	142 por 1000 (71 a 290)	55 menos por 1000 (de 126 menos a 93 más) n=153	RR 0,72 (0,36 a 1,47)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE
CVR visión con VFQ-25 (8 semanas)	Media 75,3		DM 0,2 menos (6,28 menos a 5,88 más) n=132	p=ns	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE
(26 semanas)	Media 73,7		DM 2,5 más (5,22 menos a 10,22 más) n=112	p=ns	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b,d} IMPORTANTE
Eventos adversos no graves Umbral de frecuencia: 5%	784 por 1000	799 por 1000 (682 a 948)	16 más por 1000 (de 102 menos a 165 más) n=150	RR 1,02 (0,87 a 1,21)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,c,e} CRÍTICA
Eventos adversos graves	81 por 1000	92 por 1000 (32 a 261)	11 más por 1000 (de 49 menos a 180 más) n=150	RR 1,14 (0,40 a 3,22)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} CRÍTICA
<p>Explicaciones</p> <p>a. No se puede evaluar inconsistencia, estudio único</p> <p>b. Imprecisión rebajada 2 niveles: bajo número de participantes y amplio IC que incorpora efecto favorable y efecto desfavorable</p> <p>c. Imprecisión rebajada 2 niveles: muy bajo número de participantes y amplio IC que incorpora efecto favorable y no diferencia</p> <p>d. Riesgo de sesgo rebajado 1 nivel: alto número de pérdidas al seguimiento</p> <p>e. No se ha rebajado por riesgo de sesgo, pero es importante notar que los autores usan un umbral de frecuencia del 5% que posiblemente minimice la ocurrencia de eventos adversos.</p> <p>Referencias</p> <p>Lowder C, Belfort R, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. Arch Ophthalmol. mayo de 2011;129(5):545-53.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**
- c) **¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**
 - **Juicio:** Inapreciables
 - **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. No se observaron diferencias importantes en cuanto a la aparición de efectos adversos graves y no graves.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada Baja.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención (dosis alta)
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con implante intravítreo de *Dexametasona dosis alta versus dosis baja*:

- Mejora la agudeza visual a 8 semanas sin diferencias significativas entre ambas dosis (Calidad BAJA).
- Consigue ausencia de Haze vítreo sin diferencias significativas entre ambas dosis (Calidad BAJA).
- Podría existir menor necesidad de terapia de rescate a 3 y 26 semanas con la dosis alta, sin alcanzar significación estadística (Calidad BAJA).
- Podría existir una mayor reducción en celularidad en CA a 8 semanas (Calidad BAJA).
- No hay diferencias en mejoría de la calidad de vida visual (Calidad BAJA o Muy baja).

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que el balance es favorable al implante de dexametasona a dosis altas (70 mg) frente a las dosis bajas (35 mg) ya que presenta resultados discretamente mejores, aunque la diferencia del efecto es pequeña y la calidad de la evidencia es baja. La dosis comercializada en nuestro contexto es la de 70mg.

Implante quirúrgico de acetónido de fluocinolona (FA) versus placebo o cuidado habitual

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Grandes a los 6-12 meses, Pequeños a los 36 meses
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se han identificado 4 estudios que comparan el uso de implantes FA con placebo (Jaffe et al 2019, NCT02746991 2016),^{58, 59} o cuidado habitual (Kempen et al 2011 [MUST], Pavesio et al 2010).^{60, 61}

El estudio de Jaffe et al 2019, realizado en EEUU, Alemania, Hungría, India, Israel y Reino Unido, incluyó 129 pacientes con UP que hubiesen experimentado al menos dos recaídas que requiriesen corticoides o inmunosupresores.⁵⁸ 87 recibieron el implante de corticoide y 42 el de placebo. En el ensayo NCT02746991 realizado en India 101 pacientes con UP, UI o panuveítis recibieron el implante con corticoides y 52 el implante con placebo. En este ensayo se permitía mantener el cuidado habitual.⁵⁹

Dos estudios no fueron finalmente incluidos debido a que la dosis utilizada en el implante es muy superior a la dosis comercializada, pudiendo causar problemas de seguridad a los pacientes: En el estudio de Pavesio et al de 2010, también multinacional, se incluyeron pacientes desde los 6 años de edad con UP recurrentes.⁶¹ En este estudio el implante (72 pacientes) se comparó con la terapia convencional (74 pacientes) con corticoides e inmunosupresores. El ensayo MUST incluyó 255 pacientes con uveítis activa en los 60 días previos que requería tratamiento con corticoides.⁵⁷ 129 recibieron el implante intravítreo de corticoides y 126 la terapia sistémica. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	con placebo y/o cuidado habitual	Riesgo con implante FA	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
Cambio en la agudeza visual: Seguimiento 12 meses	Cambio medio = 3,33		<u>FA 0,18 mg:</u> DM 2,50 más (de 2,40 menos a 7,40 más) 1 ECA (n=129)		⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^b CRÍTICA
Seguimiento 36 meses	Cambio medio = 2,5		<u>FA 0,18 mg:</u> DM 6,60 (de 1,51 más a 11,69 más) 1 ECA (n=129)		⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^b CRÍTICA
Mejoría en agudeza visual: mejoría ≥15 letras o ≥3 líneas, escala no reportada Seguimiento: 12 meses	95 por 1000	<u>FA 0,18 mg:</u> 218 por 1000 (79 a 602)	123 más por 1000 (de 16 menos a 507 más) 1 ECA (n=129)	RR 2,29 (0,83 a 6,32)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,b} CRÍTICA
Seguimiento: 36 meses	143 por 1000	<u>FA 0,18 mg:</u> 333 por 1000 (150 a 740)	190 más por 1000 (de 7 más a 597 más) 1 ECA (n=129)	RR 2,33 (1,05 a 5,18)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,f} CRÍTICA
Ausencia de haze vitreo 6 meses	595 por 1000	<u>FA 0,18 mg:</u> 804 por 1000 (613 a 1000)	208 más por 1000 (de 18 más a 458 más) 1 ECA (n=129)	RR 1,35 (1,03 a 1,77)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,g} CRÍTICA
Seguimiento: 36 meses	905 por 1000	<u>FA 0,18 mg:</u> 887 por 1000 (778 a 1000)	18 menos por 1000 (de 127 menos a 100 más) 1 ECA (n=129)	RR 0,98 (0,86 a 1,11)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,g} CRÍTICA
Pacientes con recidiva 6 meses	702 por 1000	<u>FA 0,18 mg:</u> 239 por 1000 (183 a 316)	463 menos por 1000 (de 520 menos a 386 menos) 2 ECA (n=282)	RR 0,34 (0,26 a 0,45)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{f,h} CRÍTICA
Seguimiento: 12 meses	976 por 1000	<u>FA 0,18 mg:</u> 381 por 1000 (293 a 498)	595 menos por 1000 (de 683 menos a 478 menos) 1 ECA (n=129)	RR 0,39 (0,30 a 0,51)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,f} CRÍTICA
Seguimiento: 36 meses	851 por 1000	<u>FA 0,18 mg:</u> 562 por 1000 (485 a 638)	289 menos por 1000 (de 366 menos a 213 menos) 2 ECA (n=282)	RR 0,66 (0,57 a 0,75)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{f,h} CRÍTICA
Tiempo hasta fallo de tratamiento: 36 meses	Mediana = 70,5 días (57 - 91)	<u>FA 0,18 mg</u>	Mediana = 657 (395 - 1051) días 1 ECA (n=129)	p < 0,001	⊕⊕⊕⊖ MODERADO ^{a,g}

Desenlaces	con placebo y/o cuidado habitual	Riesgo con implante FA	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
Ausencia de células en CA 6 meses	643 por 1000	<u>FA 0,18 mg</u> 894 por 1000 (707 a 1000)	251 más por 1000 (de 64 más a 495 más) 1 ECA (n=129)	RR 1,39 (1,10 a 1,77)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,g} IMPORTANTE
Seguimiento: 36 meses	857 por 1000	<u>FA 0,18 mg</u> 849 por 1000 (729 a 986)	9 menos por 1000 (de 129 menos a 129 más) 1 ECA (n=129)	RR 0,99 (0,85 a 1,15)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,g} IMPORTANTE
Eventos adversos no graves Seguimiento: 24 a 36 meses	-	<u>FA 0,18 mg</u>	64 menos por 1000 en grupo implante (de 127 menos a 5 más) 2 ECA (n=282)	RR 0,93 (0,86 a 1,01)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{k,l} CRÍTICA
Eventos adversos graves Seguimiento: 24 a 36 meses	-	<u>FA 0,18 mg</u>	11 más por 1000 en grupo implante (de 60 menos a 192 más) 2 ECA (n=282)	RR 1,07 (0,60 a 1,92)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{k,m} CRÍTICA

Explicaciones

- a. No se puede evaluar inconsistencia, estudio único
- b. Imprecisión rebajada 1 nivel: bajo número de participantes, y amplio IC que incorpora la posibilidad de efecto favorable o no diferencia
- c. Inconsistencia rebajada en 1 nivel: I2 = 68%
- d. Riesgo de sesgo rebajado 2 niveles; alto riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento, y riesgo incierto por informe selectivo.
- e. Imprecisión rebajada 2 niveles: bajo número de participantes, y amplio IC que incorpora la posibilidad de efecto favorable y efecto desfavorable
- f. Imprecisión rebajada 1 nivel: bajo número de participantes, Solo se ha rebajado 1 nivel porque el efecto es grande
- g. Imprecisión rebajada 1 niveles: bajo número de participantes
- h. Riesgo de sesgo rebajado 1 nivel: uno de los estudios presenta alto de sesgo por falta de enmascaramiento del personal y datos incompletos, y riesgo incierto en secuencia de aleatorización y ocultación de la asignación, Solo se ha rebajado un nivel porque el segundo estudio que contribuye más peso al meta-análisis no presenta riesgo de sesgo
- i. Riesgo de sesgo rebajado 2 niveles: alto de sesgo por falta de enmascaramiento del personal y datos incompletos, y riesgo incierto en secuencia de aleatorización y ocultación de la asignación
- j. Riesgo de sesgo rebajado dos niveles: no enmascarado
- k. Riesgo de sesgo rebajado 1 nivel: un estudio presenta riesgo incierto en secuencia de aleatorización y ocultación de la asignación; tres estudios presentan riesgo de sesgo alto o incierto por falta de enmascaramiento de participantes y/o personal investigador y/o evaluadores; y dos estudios presentan riesgo incierto por reporte selectivo
- l. Inconsistencia rebajada en 2 niveles: I2 = 96% - la inconsistencia está presente entre diferentes dosis (0,18 mg y 0,59 mg) y entre estudios en los que se usa la misma dosis
- m. Inconsistencia rebajada en 2 niveles: I2 = 84% - la inconsistencia está presente entre diferentes dosis (0,18 mg y 0,59 mg) y entre estudios en los que se usa la misma dosis

Referencias

Jaffe, G. J.; Foster, C. S.; Pavesio, C. E.; Paggiarino, D. A.; Riedel, G. E. Effect of an Injectable Fluocinolone Acetonide Insert on Recurrence Rates in Chronic Noninfectious Uveitis Affecting the Posterior Segment: Twelve-Month Results. *Ophthalmology* Apr 2019;126(4):601-610

NCT02746991. Safety and Efficacy Study of a Fluocinolone Acetonide Intravitreal (FAI) Insert in Subjects With Chronic Non-infectious Posterior Uveitis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02746991>. 2016 .

- **Consideraciones adicionales:**

Los implantes quirúrgicos de FA están indicados para el tratamiento del deterioro visual asociado al edema macular diabético crónico y para la prevención de recidiva en uveítis no infecciosa recurrente que afecta al segmento posterior del ojo.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. Se observó un discreto aumento no significativo de efectos adversos no graves y graves frente a placebo.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que en la práctica clínica existe diferencia en el aumento de la PIO y cataratas en menor medida, aunque la evidencia identificada no lo muestre. Los resultados de dos estudios localizados fuera del cuerpo de la evidencia incluido en la RS, apoyan el aumento de PIO y glaucoma con implante de FA (Singer et al 2021; Kempen et al 2020).^{62, 63}

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** entre moderada (6-12 meses) y baja (36 meses)
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada entre moderada y baja.

- **Consideraciones adicionales:**

La mayoría de las variables y seguimientos presentan una calidad moderada, si bien en algunas variables evaluadas por uno de los estudios presenta baja. Los resultados de seguridad tienen calidad baja debido a la inconsistencia entre estudios.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Está a favor de la intervención
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con Implante quirúrgico de FA de 0,18 mg (FA) versus placebo/cuidado habitual o cuidado habitual:

- Podría mejorar la agudeza visual a 12 meses (calidad MODERADA) y a 36 meses (calidad baja), aunque no alcanza significación estadística.
- Podría conseguir ausencia de Haze vítreo a 6 meses, pero este efecto no se observa a 36 meses (calidad BAJA).
- Reduce el número de recidivas a 6 (calidad baja), 12 (calidad moderada) y 36 meses (calidad BAJA).
- Aumenta el tiempo hasta fallo del tratamiento a 36 meses (calidad BAJA)
- Consigue ausencia de células en CA a 6 meses (calidad BAJA), este efecto no se observa a 36 meses.

- **Consideraciones adicionales:**

Los beneficios parecen superar a los riesgos con este tipo de tratamientos, los efectos de los implantes de corticoides son grandes durante el primer año y pequeños al tercer año. Extrapolando resultados de otros estudios, el GE considera que los efectos deseables a los 24 meses son moderados.

Implante quirúrgico de acetónido de fluocinolona (FA) dosis alta versus dosis baja

Se han identificado dos ECA (Sangwan et al 2015 y Callanan et al 2008) que comparan implantes intravítreos de FA de diferentes dosis.^{157, 158}

Sangwan et al (2015) realizan un ensayo multicéntrico llevado a cabo en 19 centros de Australia, Canadá, India, Filipinas y Hong Kong con 239 participantes >6 años (edad media 41,4 años) con UP recurrente y activa. Aunque se planeó incluir a 250 pacientes, la selección se suspendió en 239 pacientes debido a la epidemia de síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en Asia y Canadá.¹⁵⁷ Callanan et al (2008) llevan

a cabo un ensayo llevado a cabo en Estados Unidos y Singapur con 278 participantes > 6 años (edad media 43,5 años) con UP recurrente y activa en al menos un ojo. Este estudio fue terminado tempranamente y no se llegó a reclutar toda la muestra planeada.¹⁵⁸

Ambos estudios comparan la eficacia y seguridad del implante intravítreo de FA a diferentes dosis: 2,1 mg y 0,59 mg.

El GE considera que estos estudios evalúan dosis no comercializadas en nuestro contexto, lo que unido a los problemas de reclutamiento que presentan, hace que no sean considerados para incluir en la síntesis de resultados.

--

f) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importantes
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con uveítis otorgan a los diferentes desenlaces.

- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio, considera que la seguridad y la eficacia de los tratamientos centrada en la mejoría de la agudeza visual y en reducción del número de recidivas pueden ser los desenlaces más valorados por los pacientes, tras ser debidamente informados. Ante una agudeza visual estable o en aquellos pacientes con AV baja o muy baja por daño crónico, la seguridad puede primar a la hora de la elección del fármaco por parte de los pacientes. El panel ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

El GE consideró los siguientes desenlaces según su importancia para la toma de decisiones:

- Agudeza visual (Crítico)
- Reducción del Haze Vítreo (2 niveles de HV o cualquier reducción a nivel 0) (Crítico)
- Reducción de recidivas (Crítico)
- Reducción de células en CA (Importante)
- Tiempo hasta fallo de tratamiento (Importante)
- PROs; mejora de la actividad, capacidad visual, instrumentos de CVRS genéricos y específicos de oftalmología. (Importante)
- Eventos adversos y toxicidad al fármaco (Crítico)

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** Costes moderados.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que el coste de los corticoides sistémicos (orales o IV) es bajo. El coste de los implantes de corticoides, sobre todo el de FA, es alto, pero dado el potencial beneficio en el control de la enfermedad y por tanto la reducción de los posibles costes asociados al daño crónico, se puede considerar que los costes son moderados.

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**

- **Consideraciones adicionales:**

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente sin impacto.
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

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 depende 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.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Probablemente sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que el tratamiento de las uveítis NINAND 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.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que el tratamiento de las uveítis NINAND con corticoides sistémicos y locales es factible dado que actualmente ya es una práctica clínica habitual. La necesidad de instalaciones adecuadas (quirófanos) y material especializado para la administración de implantes puede limitar su factibilidad.

m) Otras consideraciones

- **Consideraciones de subgrupos:**

El uso de corticoides intravenosos u orales a dosis altas en casos graves con mal pronóstico visual que requieran actuación rápida ha mostrado ser eficaz en práctica clínica habitual. Suelen utilizarse en uveítis con afectación del polo posterior (UP, panuveítis), sobre todo en uveítis asociadas a enfermedades sistémicas. Se recomienda una bajada progresiva de 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**

El tratamiento oral e intravenoso con corticoides no presenta dificultades de implementación o disponibilidad. Las terapias locales precisan una consulta de oftalmología especializada para su administración.

- **Monitorización y evaluación**

Durante el tratamiento con corticoides locales se debe evaluar PIO, y en caso de corticoides sistémicos, además de la PIO se debe monitorizar HTA y 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 protección ósea con tratamiento antirresortivo.

- **Prioridades de investigación**

En general la evidencia es moderada/baja para el uso de corticoides sistémicos o locales en uveítis NANIND. Serían necesarios estudios de calidad para valorar, sobre todo, la eficacia de los corticoides sistémicos, así como las inyecciones intravítreas o subconjuntivales de corticoides. Dado su uso

generalizado y su potencial efecto beneficioso sobre todo en situaciones agudas con gran riesgo de pérdida de visión, consideramos que la prioridad de investigación es alta.

De la evidencia a la decisión: Immunomoduladores convencionales sintéticos, uveítis NANIND

a) ¿Es prioritario este problema?

- Juicio: Sí
- Evidencia procedente de la investigación:

Ácido micofenólico

Ácido micofenólico versus control

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio: Pequeños
- Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado un ECA llevado a cabo en Alemania con 41 pacientes >18 años con UI, UP o panuveítis activa que requerían terapia sistémica, que compara la eficacia y seguridad del ácido micofenólico (1440 mg/d vía oral) con un grupo control (Deuter et al 2018).⁶⁴ Los pacientes de ambos grupos recibieron prednisolona oral. Este estudio fue terminado tempranamente debido a que no fue posible reclutar los 144 pacientes como estaba planeado. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	con Control	con Ácido micofenólico	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
Deterioro BCVA: ≥3 líneas (15 meses)	2/19 105 por 1000	3/22 137 por 1000 (25 a 733)	32 más por 1000 (de 80 menos a 627 más)	RR 1,30 (0,24 a 6,96) p=NS	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b,c} CRÍTICA
Deterioro Haze vítreo: como incremento ≥2 niveles desde inicio o incremento de 3+ a 4+; escala SUN (15 meses)	1/19 53 por 1000	1/22 45 por 1000 (3 a 678)	7 menos por 1000 (de 49 menos a 626 más)	RR 0,86 (0,06 a 12,89) p=NS	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b,c} CRÍTICA
Recidivas (15 meses)	15/19 789 por 1000	9/22 411 por 1000 (237 a 711)	379 menos por 1000 (de 553 menos a 79 menos)	RR 0,52 (0,30 a 0,90) p≤ 0,05	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b,d} CRÍTICA
Deterioro células en CA: incremento en células en CA ≥2 pasos o incremento de 3+ a 4+; según criterios SUN (15 Meses)	2/19 105 por 1000	2/22 91 por 1000 (14 a 585)	15 menos por 1000 (de 92 menos a 480 más)	RR 0,86 (0,13 a 5,56)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b,c} IMPORTANTE
Tiempo hasta fallo de tratamiento (15 meses)	Mediana: >15 meses	Mediana= 2,8 meses	p=0,07	Se estimó que la probabilidad de supervivencia libre de recaídas a los 15 meses era del 52,9% en el grupo de	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b,e} IMPORTANTE

Desenlaces	con Control	con <i>Ácido micofenólico</i>	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
				tratamiento y del 19,7% en el grupo de control (p=0,01)	
Eventos adversos , todos (15 meses)	4,3 pacientes-año	4,22 pacientes-año	p=0,96		⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{b,e,f} CRÍTICA
Eventos adversos , graves (15 meses)	0,12 pacientes-año	0,07 pacientes-año	p=0,67		⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{b,e,f} CRÍTICA

Explicaciones:

a. Riesgo de sesgo rebajado 2 niveles: alto riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento para los pacientes, investigadores y evaluadores (“open label”) y riesgo incierto en secuencia de la aleatorización, ocultación de la asignación, y número de pérdidas al seguimiento. Además, el estudio fue terminado tempranamente dado que no se consiguió reclutar los 144 que tenían planeado.

b. No se puede evaluar inconsistencia, estudio único

c. Imprecisión rebajada 2 niveles: muy bajo número de participantes, y amplio IC que sugiere la posibilidad de efecto favorable o efecto desfavorable

d. Imprecisión rebajada 1 nivel: muy bajo número de participantes. Solo se ha rebajado 1 nivel debido a que la magnitud del efecto es grande

e. Imprecisión rebajada 2 niveles: muy bajo número de participantes

f. Riesgo de sesgo rebajado 3 niveles: alto riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento para los pacientes, investigadores y evaluadores (“open label”) y riesgo incierto en secuencia de la aleatorización, ocultación de la asignación, y número de pérdidas al seguimiento. Los pacientes del grupo control que tuvieron recidiva en los primeros 6 meses se cambiaron al grupo intervención (cross-over). Además, el estudio fue terminado tempranamente dado que no se consiguió reclutar los 144 que tenían planeado.

Referencias:

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. mayo de 2018;102(5):647-53.

• **Consideraciones adicionales:**

En un estudio de series de casos con 40 pacientes (Chen et al 2020), el micofenolato sódico mostró una posible eficacia en el control de la actividad inflamatoria y en la reducción de necesidad de corticoterapia sistémica. El GE considera que el ácido micofenólico es una alternativa para el tratamiento de pacientes con NANIND, aunque la calidad de la evidencia es baja y el efecto demostrado es pequeño.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

• **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

• **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con Ácido micofenólico frente a control, a los 15 meses:

- No parece mejorar la AV (Calidad MUY BAJA).

- No parece mejorar el haz vitreo (Calidad MUY BAJA).
 - Podría resultar en una reducción en las recidivas (379 menos por 1000, de 553 menos a 79 menos; RR 0,52 (0,30 a 0,90)) (Calidad MUY BAJA).
 - No parece mejorar el deterioro de células en CA (Calidad MUY BAJA).
 - Podría aumentar el tiempo hasta fallo de tratamiento medido como supervivencia libre de recaídas a los 15 meses (52,9% en el grupo de tratamiento y del 19,7% en el grupo de control (p=0,01)) (Calidad MUY BAJA).
 - No parece aumentar el riesgo de sufrir EA generales ni EA graves (Calidad MUY BAJA).
- El GE considera que el ácido micofenólico es una alternativa para el tratamiento de pacientes con NANIND, aunque la calidad de la evidencia es baja y el efecto demostrado es pequeño.

- **Consideraciones adicionales:**

Ácido micofenólico versus otros tratamientos (No se identificaron estudios)

Ciclofosfamida

Ciclofosfamida versus placebo

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un ECA cruzado (Davatchi et al 2004)⁷² llevado a cabo en Irán con 35 pacientes (edad no reportada) con enfermedad de Behçet con afectación ocular que compara ciclofosfamida (1 g/m² mensual durante 3 meses) con placebo.⁷² Todos los participantes recibieron además prednisolona (0,5 mg/kg/día). Los pacientes fueron cambiados de grupo a los 3 meses. El estudio no hace periodo de wash-out, y los resultados no se reportan desagregados por periodo. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	con Placebo	con Ciclofosfamida	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
Mejoría de la agudeza visual, % de ojos con mejora. grafica de Snellen (6 meses)	45% (32 a 58)	57% (44 a 60)	12% p= 0,01		⊕⊕⊖⊖ BAJA ^{a,b} CRÍTICA
Mejoría de la agudeza visual, grafica de Snellen) Inicio tratamiento a 6 meses	Media inicio (DE) = 4,4 (3,6) Media 6 meses (DE) = 4,5 (3,5) p= 0,75	Media inicio (DE) = 3,7 (3,2) Media 6 meses (DE) = 4,9 (3,9) p<0,002	DM: NI p<0,02		⊕⊕⊖⊖ BAJA ^{a,b} CRÍTICA

- **Consideraciones adicionales:**

En un EC de muy baja calidad (Ozyazgan et al 1992),⁷³ CFM no mostró mejoría en AV y prevención de brotes en pacientes con uveítis y enfermedad de Behçet, con suspensión del tratamiento en más del 50% de los pacientes al final del estudio. En este mismo estudio sí se encontró mejoría en AV con CsA. Sin embargo, en un estudio retrospectivo de pacientes con uveítis y otros tipos de afectación inflamatoria ocular (Suelves et al 2013),⁷⁴ el tratamiento con pulsos IV de CFM mostró eficacia mantenida en el tiempo, si bien la mayoría de los pacientes asociaban una enfermedad sistémica, siendo un 35% granulomatosis con poliangeítis y un 32% con artritis reumatoide. Otras series de casos apoyan su uso en GPA (Ahmed et al 2019).⁷⁵ En una serie de 9 casos en los que CFM y otro agente alquilante (clorambucilo) mostraron eficacia para controlar recaídas y prevenir e incluso mejorar la pérdida de visión en pacientes con

coroiditis serpiginoza (Akpek et al 2002).⁷⁶ Los potenciales efectos adversos graves de este fármaco, algunos de los cuales se encontraron en una serie de 9 casos (supresión medular, neoplasia secundaria) (Akpek 2002),⁷⁶ junto con la escasa experiencia y evidencia existente, limitan las situaciones en las que CFM podría estar indicada.

No existen datos que comparen la eficacia entre la administración oral e intravenosa de CFM en uveítis NANIND, aunque por experiencia en otras enfermedades sistémicas se recomienda su uso IV.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se identificó evidencia sobre efectos indeseables en la RS.

- **Consideraciones adicionales:**

Ver consideraciones adicionales en el punto b sobre efectos deseables esperados.

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada baja

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Varía
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con Ciclofosfamida frente a placebo, a los 6 meses:

- Podría aumentar la proporción de pacientes que experimentan alguna mejora en su AV en algunos casos (DM= 12%).

- Parece aumentar la mejora media de la AV.

- **Consideraciones adicionales:**

Dados sus potenciales efectos indeseables, el GE considera que el uso de Ciclofosfamida en el tratamiento de las uveítis NANIND puede estar justificado si están asociadas a enfermedades sistémicas en las que este tratamiento haya mostrado eficacia, como por ejemplo en vasculitis sistémicas asociadas a ANCA. No hay datos de calidad que apoyen su uso en NANIND idiopáticas por lo que su utilidad quedaría restringida a casos con falta de respuesta a otros tratamientos inmunosupresores con mejor perfil de eficacia y seguridad. En casos graves que requieran tratamiento intensivo y de acción rápida, se puede valorar la inducción de remisión con Ciclofosfamida y el posterior uso de otro inmunomodulador más seguro, tal y como se plantea en otras enfermedades sistémicas.

Ciclofosfamida versus otros tratamientos (No se identificaron estudios)

--

Ciclosporina

Ciclosporina versus placebo (No se identificaron estudios)

Ciclosporina versus prednisolona

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un ECA (Nussenblatt et al 1991)⁷⁷ que compara la eficacia y seguridad de la ciclosporina con la prednisolona. Este estudio fue llevado a cabo en EEUU con 56 pacientes mayores de 10 años con uveítis activa bilateral. La edad media fue de 38 años y el 64% eran mujeres. Además de la medicación

sistémica asignada por aleatorización, se permitía el uso de cualquier medicación tópica. Los pacientes que no experimentaron éxito terapéutico a los 3 meses cambiaron de grupo, por lo cual solo se reportan resultados a 3 meses:

Desenlaces	con Prednisolona	con Ciclosporina	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
Mejoría agudeza visual: mejoría ≥15 letras	11/28 393 por 1000	12/28 428 por 1000 (228 a 805)	35 más por 1000 (de 165 menos a 412 más)	RR 1,09 (0,58 a 2,05)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b,c} CRÍTICA
Mejoría haze vítreo: incremento ≥2 niveles	6/13 462 por 1000	5/15 332 por 1000 (134 a 840)	129 menos por 1000 (de 328 menos a 378 más)	RR 0,72 (0,29 a 1,82) En este estudio la definición de mejoría del HV es diferente al resto de los estudios, donde un incremento en el HV indica empeoramiento	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{b,c,d} CRÍTICA
Eventos adversos	NI	NI	Los pacientes tratados con ciclosporina reportaron más problemas, pero la mayoría de los problemas desaparecieron con el tiempo o con una disminución de la dosis. Los dos principales efectos secundarios observados en el grupo de ciclosporina fueron hipertensión y alteraciones en la concentración de creatinina		⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{b,e,f} CRÍTICA

Explicaciones:

a. Riesgo de sesgo rebajado 1 nivel: riesgo incierto en secuencia de la aleatorización, ocultación de la asignación, y enmascaramiento de los investigadores.

b. No se puede evaluar inconsistencia, estudio único

c. Imprecisión rebajada 2 niveles: muy bajo número de participantes y amplio IC que incorpora efecto favorable y efecto desfavorable

d. Riesgo de sesgo rebajado 2 niveles: alto riesgo por pérdidas al seguimiento y riesgo incierto en secuencia de la aleatorización, ocultación de la asignación, y número de pérdidas al seguimiento

e. Riesgo de sesgo rebajado 2 niveles: riesgo incierto en secuencia de la aleatorización, ocultación de la asignación, número de pérdidas al seguimiento y reporte selectivo

f. Imprecisión rebajada 2 niveles: bajo número de participantes

Referencias:

Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Stevens G, Mellow SD, Green SB. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. Am J Ophthalmol. 15 de agosto de 1991;112(2):138-46.

• **Consideraciones adicionales:**

La ciclosporina está indicada en ficha técnica para el tratamiento de la UI o UP no infecciosa, refractaria, activa con riesgo de pérdida de visión, y en uveítis en la enfermedad de Behçet. Fuera del cuerpo de evidencia identificado en la RS, existen estudios de baja calidad y series de casos que sí apoyan el uso de ciclosporina en pacientes con uveítis y enfermedad de Behçet (Ozyazgan et al 1992).⁷³

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada muy baja.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No favorece ni a la intervención ni a la comparación
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con Ciclosporina frente a prednisolona, a los 3 meses:

- No parece mejorar la AV.
- No parece mejorar el haz vitreo.
- No aumentan el riesgo de sufrir eventos adversos graves.

- **Consideraciones adicionales:**

El panel considera que, aunque la evidencia que apoya el uso de CsA en uveítis NANIND es escasa y de baja calidad, se puede valorar su uso dada la amplia experiencia en el uso de este tratamiento en práctica clínica habitual con buenos resultados.

Ciclosporina versus tacrolimus

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un ECA (Murphy et al 2005, Reino Unido) que compara la eficacia y seguridad de ciclosporina y tacrolimus a los 3 meses.⁷⁸ Se incluyeron 37 pacientes con UP crónica con riesgo de ceguera. En este estudio se permitía el uso de prednisolona. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	con tacrolimus	con Ciclosporina	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
Mejoría en agudeza visual – BCVA: ≥2 letras, o reducción de ≥0,2 logMAR en la gráfica ETDRS (3 meses)	8/19 (42%) 421 por 1000	9/18 (50%) 501 por 1000 (248 a 1000)	80 más por 1000 (de 173 menos a 585 más)	RR 1,19 (0,59 a 2,39)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b,c} CRÍTICA
Pacientes que no responden al tratamiento: no mejoría de ≥2 líneas en la agudeza visual o no reducción del BIO score a 0 (3 meses)	7/19 368 por 1000	8/18 446 por 1000 (203 a 973)	77 más por 1000 (de 166 menos a 604 más)	RR 1,21 (0,55 a 2,64)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b,c} CRÍTICA
Calidad de vida Medido con: SF-36 y VCM-1 (6 meses)	NI	NI	p= NS		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b,d}

Desenlaces	con <i>tacrolimus</i>	con <i>Ciclosporina</i>	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
					IMPORTANTE
Eventos adversos: % de pacientes con ≥1 EA (3 meses)	12/19 632 por 1000	17/18 947 por 1000 (657 a 1000)	316 más por 1000 (de 25 más a 726 más)	RR 1,50 (1,04 a 2,15) Dos pacientes interrumpieron el tratamiento con ciclosporina por los efectos tóxicos, 1 por hipertensión grave relacionada con el tratamiento y EA, que incluyen náuseas, vómitos, fatiga y dolor de cabeza, y otro debido a la nefrotoxicidad. Un paciente interrumpió el tratamiento con tacrolimus por nefrotoxicidad.	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b,e} CRÍTICA
<p>Explicaciones:</p> <p>a. Riesgo de sesgo rebajado 2 niveles: alto riesgo de sesgo por falta de cegamiento para los pacientes, investigadores y evaluadores, y pérdidas al seguimiento, y riesgo incierto en ocultación de la asignación e informe selectivo</p> <p>b. No se puede evaluar inconsistencia, estudio único</p> <p>c. Imprecisión rebajada 2 niveles: muy bajo número de participantes, y amplio IC que sugiere la posibilidad de efecto favorable o efecto desfavorable</p> <p>d. Imprecisión rebajada 2 niveles: muy bajo número de participantes</p> <p>e. Imprecisión rebajada 2 niveles: muy bajo número de participantes, y amplio IC que sugiere la posibilidad de efecto desfavorable o no diferencia</p> <p>Referencias:</p> <p>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. mayo de 2005;123(5):634-41.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada muy baja.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No favorece ni a la intervención ni a la comparación
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con Ciclosporina frente a Tacrolimus, a los 3 meses:

- No parece mejorar la proporción de pacientes que experimenta mejora de la AV.
- Podría mejorar la proporción de pacientes que no responden al tratamiento ((77 más por 1000 (de 166 menos a 604 más); RR 1,21 (0,55 a 2,64)).
- No parece mejorar la CVRS (Medido con: SF-36 y VCM-1).

- Podría aumentar el riesgo de sufrir EA (316 más por 1000 (de 25 más a 726 más); RR 1,50(1,04 a 2,15)

- **Consideraciones adicionales:**

Metotrexato

Metotrexato versus placebo o control (No se identificaron estudios)

Metotrexato versus micofenolato de mofetilo

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificaron dos ECA (Rathinam et al 2014 [FAST]; Rathinam 2019 et al [FAST]) que evalúan la eficacia y seguridad del metotrexato en comparación con el micofenolato de mofetilo.^{65, 66} Ambos estudios incluían pacientes >16 años con UI, UP o panuveítis activa en al menos un ojo cortico-dependiente y/o con una enfermedad que requiera inmunosupresión. Los pacientes no podían haber utilizado inmunosupresores antes. El estudio de 2014 se realizó en India con solo 80 pacientes y el de 2019 fue multinacional incluyendo 216 pacientes (417 ojos). En ambos estudios se permitía el uso de corticoides orales y en el de 2019 además corticoides tópicos e inyecciones perioculares e intravítreas en los primeros 90 días tras la aleatorización. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	con micofenolato	con Metotrexato	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
Éxito del tratamiento (6 meses) 2 ECA (n=261)	71/130 546 por 1000	88/131 666 por 1000 (546 a 814)	120 más por 1000 (de 0 menos a 268 más) RR 1,22 (1,00 a 1,49)	RR 1,22 (1,00 a 1,49)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} IMPORTANTE
Éxito del tratamiento (12 meses) 1 ECA (n=114)	741 por 1000	800 por 1000 (652 a 978)	59 más por 1000 (de 89 menos a 237 más)	RR 1,08 (0,88 a 1,32)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{c,d,e} Importante
Cambio en agudeza visual (BCVA): puntuación logMAR (6 meses) 1 ECA (n=194; 283 ojos)	Mediana (RIC) -0,12 (-0,31 a 0,00)	Mediana (RIC) -0,10 (-0,32 a 0,00)	Diferencia de medianas (RIC) 0,2 líneas (-1,7 a 2); p = 0,83	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,d,f} CRÍTICA
Función visual: IND-VFQ, escala 0 a 100; puntuación más alta es mejor (6 meses) 1 ECA (n=67)	Mediana (RIC) 94,8 (87,4 a 99,8)	Mediana (RIC) 94,4 (85,1 a 99,0)	DM (IC 95%) -1,8 (-10,4 a 6,8); p = 0,68	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,d,f} IMPORTANTE
Eventos adversos graves (6 meses) 2 ECA (n=296)	54 por 1000	49 por 1000 (19 a 130)	5 menos por 1000 (de 35 menos a 76 más)	RR 0,91 (0,35 a 2,40)	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{e,g} CRÍTICA
Otros eventos adversos (6 meses) 2 ECA (n=296)	892 por 1000	901 por 1000 (829 a 963)	9 más por 1000 (de 62 menos a 71 más)	RR 1,01 (0,93 a 1,08)	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{g,h} CRÍTICA

Desenlaces	con micofenolato	con Metotrexato	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
Explicaciones:					
a. Riesgo de sesgo rebajado 1 nivel: alto riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento para los pacientes y alto número de pérdidas al seguimiento					
b. Imprecisión rebajada 2 niveles: bajo número de participantes, y amplio IC que sugiere la posibilidad de efecto favorable o no diferencia					
c. Riesgo de sesgo rebajado 1 nivel: alto riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento para los pacientes y muy alto número de pérdidas al seguimiento					
d. No se puede evaluar inconsistencia, estudio único					
e. Imprecisión rebajada 1 nivel: bajo número de participantes y eventos, y amplio IC que sugiere la posibilidad de efecto favorable y efecto desfavorable					
f. Imprecisión rebajada en 1 nivel: bajo número de participantes					
g. Riesgo de sesgo rebajado 1 nivel: alto riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento para los pacientes. Hay alto número de pérdidas al seguimiento, pero los autores utilizan análisis por intención de tratar.					
Referencias:					
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. <i>Ophthalmology</i> . octubre de 2014;121(10):1863-70.					
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. <i>Jama</i> . 10 de septiembre de 2019;322(10):936-45.					

- **Consideraciones adicionales:**

En otros estudios fuera de la evidencia identificada en la RS: metotrexato fue comparado con micofenolato de mofetilo en pacientes con NANIND y en un subgrupo de pacientes con Vogt-koyanagi-Harada (VKH) (Shen et al 2016);¹⁵⁹ ambos tratamientos mostraron mejoría en AV y en efecto ahorrador de corticoides sin diferencias significativas entre tratamientos, aunque numéricamente el efecto fue mayor en los pacientes que recibieron MTX en ambos estudios. Ambos tratamientos fueron seguros y bien tolerados, sin diferencias en términos de seguridad. Otro estudio reciente fuera del cuerpo de evidencia revisado, que incluía pacientes con uveítis NANIND, mostró eficacia en el control de la actividad inflamatoria y ahorro de corticoides con metotrexato, sin diferencias frente a micofenolato (Bui et al 2022).⁶⁹ Otros estudios que han comparado eficacia y seguridad entre estos dos fármacos, concluyeron que el control de la enfermedad era más rápido con MMF, aunque este efecto podría no ser real dado que MTX fue utilizado a dosis probablemente por debajo de las requeridas (15 mg semanales) (Galor et al 2008; Gangaputra et al 2019).^{160, 161}

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- **Consideraciones adicionales:**

Ver consideraciones adicionales en el punto b sobre efectos deseables esperados.

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada muy baja.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:**
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con Metotrexato frente a micofenolato de mofetilo, a los 6 meses:

- Podría aumentar el Éxito del tratamiento a los 6 meses por encima del umbral clínico mínimo (120 más por 1000 (de 0 menos a 268 más); RR 1,22 (1,00 a 1,49)), pero no a los 12 meses (Calidad MUY BAJA).
- No produce cambio o mejora en la AV. (Calidad MUY BAJA).
- No parece producir mejora en la función visual medida con escala IND-VFQ (Calidad MUY BAJA).
- No aumenta el riesgo de sufrir EA graves o generales.

El panel considera aceptable el uso de metotrexato en pacientes con NINAND, y en particular en pacientes con VKH.

- **Consideraciones adicionales:**

Por experiencia en otras enfermedades, el GE considera correcta su administración SC a partir de 15 mg semanales.

Sirolimus

Sirolimus versus control

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificaron dos ECA que evalúan la eficacia y seguridad de sirolimus (sirolimus 880 mcg o 440 mcg) con un grupo control (sirolimus 44 mcg) (Nguyen et al 2016 [SAKURA 1]; Merrill et al 2020 [SAKURA 2]).^{80, 81} Los estudios SAKURA se llevaron a cabo en más de 15 países e incluyeron pacientes > 18 años con uveítis no infecciosa UP, intermedia o panuveítis activa (haze vítreo > 1+) y agudeza visual de al menos 19 (según el Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study letters) en el ojo del estudio y al menos 20 en el otro ojo. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	con control (Sirolimus 44mcg)	con Sirolimus 440 o 880 mcg	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
Mejoría en agudeza visual: mantenimiento o empeoramiento de menos de 5 letras (6 meses)	92/117 786 por 1000	440: 92/114 810 por 1000 (708 a 920)	440: 24 más por 1000 (de 79 menos a 134 más)	RR 1,03 (0,90 a 1,17) 1 ECA (n=231)	440: ⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,b} CRÍTICA
		880: 93/116 802 por 1000 (700 a 912)	880: 16 más por 1000 (de 86 menos a 126 más)	RR 1,02 (0,89 a 1,16) 1 ECA (n=233)	880: ⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,b}
Reducción haze vítreo: haze vítreo = 0 (no inflamación); según escala SUN (6 meses)	159 por 1000	440: 45/208 214 por 1000 (121 a 381)	440: 56 más por 1000 (de 38 menos a 222 más)	RR 1,35 (0,76 a 2,40) 2 ECA (n=416)	440: ⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{c,d} CRÍTICA
		880: 37/176 230 por 1000 (144 a 368)	880: 71 más por 1000 (de 14 menos a 209 más)	RR 1,45 (0,91 a 2,32) 2 ECA (n=384)	880: ⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^e

Desenlaces	con control (Sirolimus 44mcg)	con Sirolimus 440 o 880 mcg	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
Recidivas: requiere medicación de rescate (6 meses)	222 por 1000	440: 16/114 140 por 1000 (80 a 247) 880: 21/116 180 por 1000 (109 a 302)	440: 82 menos por 1000 (de 142 menos a 24 más) 880: 42 menos por 1000 (de 113 menos a 80 más)	440: RR 0,63 (0,36 a 1,11) 1 ECA (n=231) 880: RR 0,81 (0,49 a 1,36) 1 ECA (n=233)	440: ⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,e} CRÍTICA 880: ⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,d}
Eventos adversos (6 meses)	188 por 1000	440: 40/208 193 por 1000 (129 a 287) 880: 49/176 277 por 1000 (193 a 403)	440: 6 más por 1000 (de 58 menos a 99 más) 880: 90 más por 1000 (de 6 más a 216 más)	440: RR 1,03 (0,69 a 1,53) 1 ECA (n=416) 880: RR 1,48 (1,03 a 2,15) 1 ECA (n=384)	440: ⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,d} CRÍTICA 880: ⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,b}

Explicaciones:

- a. No se puede evaluar inconsistencia, estudio único
- b. Imprecisión rebajada 1 nivel: bajo número de participante y eventos
- c. Inconsistencia rebajada 1 nivel; I² = 49%
- d. Imprecisión rebajada 1 niveles: bajo número de participantes y eventos, y amplio IC que sugiere la posibilidad de beneficio y daño
- e. Imprecisión rebajada 1 niveles: bajo número de participantes y eventos, y amplio IC que sugiere la posibilidad de beneficio o no diferencia

Referencias:

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(11):2413-23.

Merrill, P. T.; Clark, W. L.; Banker, A. S.; Fardeau, C.; Franco, P.; LeHoang, P.; Ohno, S.; Rathinam, S. R.; Ali, Y.; Mudumba, S.; Shams, N.; Nguyen, Q. D. 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* Oct 2020;127(10):1405-1415

- **Consideraciones adicionales:**

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla arriba.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada baja

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con Sirolimus (440mcg o 880mcg) frente a control (sirolimus 44mcg), a los 6 meses:

- No produce diferencias en la AV en dosis de 440 ni 880mcg.

- Podría reducir el haze vítreo en dosis de 440 (56 más por 1000 (de 38 menos a 222 más); RR 1,35 (0,76 a 2,40)).

Podría reducir el haze vítreo en dosis de 880mcg (71 más por 1000 (de 14 menos a 209 más); RR 1,45 (0,91 a 2,32)).

- Podría reducir las recidivas (medicación de rescate) en dosis de 440mcg (82 menos por 1000 (de 142 menos a 24 más); RR 0,63 (0,36 a 1,11))

No parece reducir las recidivas (medicación de rescate) en dosis de 880mcg (42 menos por 1000 (de 113 menos a 80 más); RR 0,81 (0,49 a 1,36)).

- No aumenta el riesgo de sufrir EA en dosis de 440mcg (6 más por 1000 (de 58 menos a 99 más); RR 1,03 (0,69 a 1,53)).

- Aumenta el riesgo de sufrir EA en dosis de 880mcg (90 más por 1000 (de 6 más a 216 más); RR 1,48 (1,03 a 2,15)).

- **Consideraciones adicionales:**

Dado que su uso no está generalizado ni ha sido comercializado para su administración local, el panel considera que se puede considerar como alternativa en el tratamiento de las uveítis NINAND en caso de fallo a otros tratamientos con más experiencia y mayor disponibilidad.

Sirolimus dosis alta versus dosis baja

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Tres ECA comparan la eficacia y seguridad entre diferentes dosis de sirolimus: 880 mcg versus 440 mcg (Nguyen et al 2016 SAVE-2; Nguyen et al 2016 SAKURA-1),^{80, 82} y sirolimus 1320 mcg versus 352 mcg (Nguyen et al 2013 SAVE).⁸³ Además, otro estudio (Merrill et al 2020 SAKURA-2) reporta los resultados del análisis post-hoc para los resultados combinados de los estudios SAKURA 1&2. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	con Sirolimus 440 mcg	con Sirolimus 880 mcg	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
Mejoría en agudeza visual: mejoría, mantenimiento o empeoramiento de menos de 5 letras; ganancia ≥ 1 líneas en BCVA según ETDRS (6 meses) 2 ECA (n=254)	792 por 1000	546 por 1000 (206 a 1000)	246 menos por 1000 (de 586 menos a 681 más)	RR 0,69 (0,26 a 1,86) n= 254 (2 ECAs)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b,c} CRÍTICA
Mejoría en haze vítreo (6 meses) 3 ECA (n= 282) *1 Estudio usa dosis baja: 352mg y dosis alta: 1320mcg	252 por 1000	186 por 1000 (123 a 282)	65 menos por 1000 (de 128 menos a 30 más)	RR 0,74 (0,49 a 1,12) n= 282 (3 ECAs)	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{d,e} CRÍTICA
Recidivas: necesidad de terapia de rescate (6 meses) 1 ECA (n= 230)	140 por 1000	181 por 1000 (100 a 328)	41 más por 1000 (de 41 menos a 188 más)	RR 1,29 (0,71 a 2,34) n= 230 (1 ECA)	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{c,f} CRÍTICA
Recidivas: retratamiento, re-inyecciones (6 meses) 1 ECA (n= 28)	media = 0,86	media = 0,86	-	- n= 28 (1 ECA)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{f,g,h}

Desenlaces	con Sirolimus 440 mcg	con Sirolimus 880 mcg	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
*dosis baja: 352mg y dosis alta: 1320mcg					CRÍTICA
Ausencia de células en CA (6 meses) 1 ECA (n= 28) *dosis baja: 352mg y dosis alta: 1320mcg	14/14(100.0%) 1000 por 1000	13/14(92.9%) 930 por 1000 (770 a 1000)	70 menos por 1000 (de 230 menos a 130 más)	RR 0,93 (0,77 a 1,13) n= 28 (1 ECA)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{f,h,i} CRÍTICA
Función visual: escala NEI- VFQ-39; rango de puntuaciones 0 a 100 (6 meses) 1 ECA (n= 28) *dosis baja: 352mg y dosis alta: 1320mcg	mediana = 78,64	mediana = 81,17	-	- n= 28 (1 ECA)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA IMPORTANTE
Función visual: escala NEI- VFQ-39; rango de puntuaciones 0 a 100 (12 meses) 1 ECA (n= 28) *dosis baja: 352mg y dosis alta: 1320mcg	mediana = 84,87	mediana = 80,49	-	- n= 28 (1 ECA)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA IMPORTANTE
Eventos adversos de cualquier tipo (6 meses) 2 ECA (n=384)	192 por 1000	279 por 1000 (192 a 402)	87 más por 1000 (de 0 menos a 210 más)	RR 1,45 (1,00 a 2,09) n=384 (1 ECA)	⊕⊕○○ BAJA ^{f,j,k} CRÍTICA
Eventos adversos sistémicos (6 meses) 1 ECA (n=24)	273 por 1000	461 por 1000 (150 a 1000)	188 más por 1000 (de 123 menos a 1000 más)	RR 1,69 (0,55 a 5,24) n=24 (1 ECA)	⊕⊕○○ BAJA ^{c,f,l} CRÍTICA
Eventos adversos sistémicos (12 meses) 1 ECA (n= 28) *dosis baja: 352mg y dosis alta: 1320mcg	192 por 1000	279 por 1000 (192 a 402)	143 más por 1000 (de 46 menos a 1000 más)	RR 1,45 (1,00 a 2,09)	⊕⊕○○ BAJA ^{c,f,l} CRÍTICA
Eventos adversos oculares (6 meses) 1 ECA (n= 28) *dosis baja: 352mg y dosis alta: 1320mcg	273 por 1000	461 por 1000 (150 a 1000)	98 más por 1000 (de 189 menos a 862 más)	RR 1,69 (0,55 a 5,24)	⊕⊕○○ BAJA ^{c,f,l} CRÍTICA
Explicaciones: a. Riesgo de sesgo rebajado 1 nivel: un ECA es open-label b. Inconsistencia rebajada 1 nivel: I2 = 72% c. Imprecisión rebajada 1 nivel: bajo número de participantes y eventos, y amplio IC que sugiere la posibilidad de efecto favorable y efecto desfavorable d. Riesgo de sesgo rebajado 1 nivel: dos ECA tienen alto riesgo de sesgo por ser open-label y riesgo incierto en secuencia de aleatorización y ocultación de la asignación y un ECA tiene alto riesgo de sesgo por altas pérdidas al seguimiento e. Imprecisión rebajada en 1 niveles: bajo número de participantes y eventos, y amplio IC que sugiere la posibilidad de efecto desfavorable o no diferencia					

Desenlaces	con Sirolimus 440 mcg	con Sirolimus 880 mcg	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
<p>f. No se puede evaluar inconsistencia, estudio único</p> <p>g. Riesgo de sesgo rebajado 2 niveles: alto riesgo de sesgo por ser open-label, altas perdidas al seguimiento y reporte de resultados y riesgo incierto en secuencia de aleatorización, y ocultación de la asignación</p> <p>h. Imprecisión rebajada en 1 niveles: muy bajo número de participantes. No se puede evaluar imprecisión, ya que no se reportan adecuadamente los resultados</p> <p>i. Riesgo de sesgo rebajado 2 niveles: alto riesgo de sesgo por ser open-label y altas perdidas al seguimiento y riesgo incierto en secuencia de aleatorización, y ocultación de la asignación</p> <p>j. Riesgo de sesgo rebajado 1 nivel: análisis post-hoc de dos ECA, datos desagregados no reportados</p> <p>k. Imprecisión rebajada 1 niveles: muy bajo número de participantes y eventos, y amplio IC que sugiere la posibilidad de efecto desfavorable o no diferencia</p> <p>l. Riesgo de sesgo rebajado 1 nivel: alto riesgo de sesgo por ser open-label y riesgo incierto en ocultación de la asignación</p> <p>Referencias:</p> <p>Nguyen, Q. D.; Merrill, P. T.; Clark, W. L.; Banker, A. S.; Fardeau, C.; Franco, P.; LeHoang, P.; Ohno, S.; Rathinam, S. R.; Thureau, S.; Abraham, A.; Wilson, L.; Yang, Y.; Shams, N. Intravitreal Sirolimus for Noninfectious Uveitis: A Phase III Sirolimus Study Assessing Double-masked Uveitis Treatment (SAKURA). <i>Ophthalmology</i> Nov 2016;123(11):2413-2423</p> <p>Merrill, P. T.; Clark, W. L.; Banker, A. S.; Fardeau, C.; Franco, P.; LeHoang, P.; Ohno, S.; Rathinam, S. R.; Ali, Y.; Mudumba, S.; Shams, N.; Nguyen, Q. D. 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. <i>Ophthalmology</i> Oct 2020;127(10):1405-1415</p> <p>Nguyen QD, Ibrahim M, Watters A, Sepah Y, Bittencourt M, Yohannan J, et al. 12-month results of the save study- sirolimus as therapeutic approach to uveitis: a randomized study to assess the safety and bioactivity of intravitreal and subconjunctival injections of sirolimus in patients with non-infectious uveitis. <i>Investigative ophthalmology & visual science</i>. 2013;54(15)</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla arriba.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja / Muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada baja/muy baja:

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No favorece ni a la intervención ni a la comparación
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con Sirolimus a dosis alta frente a dosis baja, los 6 meses:

- No parece producir mejora en la AV.
- No parece producir mejora significativa en el haze vitreo.
- No parece producir una mayor necesidad de terapia de rescate ni reinyecciones.
- No existen diferencias en la celularidad en CA (cero).
- No parece mejorar la actividad visual según escala NEI-VFQ-39 a los 6 o 12 meses.
- Aumenta el riesgo de sufrir EA de cualquier tipo (87 más por 1000 (de 0 menos a 210 más); RR 1,45 (1,00 a 2,09)).

- **Consideraciones adicionales:**

Tacrolimus

Tacrolimus versus placebo o control (No se identificaron estudios)

Tacrolimus versus ciclosporina

Se identificó un estudio que ha sido comentado más arriba (Murphy et al 2005).⁷⁸

--

f) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importantes
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con uveítis otorgan a los diferentes desenlaces.

- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio, considera que la seguridad y la eficacia de los tratamientos centrada en la mejoría de la agudeza visual y en reducción del número de recidivas pueden ser los desenlaces más valorados por los pacientes, tras ser debidamente informados. Ante una agudeza visual estable o en aquellos pacientes con AV baja o muy baja por daño crónico, la seguridad puede primar a la hora de la elección del fármaco por parte de los pacientes. El panel ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

El GE consideró los siguientes desenlaces según su importancia para la toma de decisiones:

- Agudeza visual (Crítica)
- Reducción del Haze Vítreo (2 niveles de HV o cualquier reducción a nivel 0) (Crítica)
- Reducción de recidivas (Crítica)
- Reducción de células en CA (Importante)
- Tiempo hasta fallo de tratamiento (Importante)
- PROs; mejora de la actividad, capacidad visual, instrumentos de CVRS genéricos y específicos de oftalmología (Importante).
- Eventos adversos y toxicidad al fármaco (Importante).

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** Reducción de costes moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que El coste de los fármacos tratados en esta parte de la revisión se puede considerar bajo. Probablemente supongan un ahorro importante a largo plazo por las comorbilidades y carga de enfermedad asociadas a la uveítis no controlada. Aunque no disponemos de datos de costes directos, distintos trabajos recalcan el empeoramiento de la calidad de vida y los costes asociados tanto en el momento agudo como por las complicaciones crónicas de la uveítis no controlada (Cimino et al 2022),¹⁶² por lo que podemos asumir que estas intervenciones suponen un ahorro a largo plazo. Sirolimus intravítreo no está comercializado.

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente aumenta.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:**

El GE, en base a su propio criterio, considera que la intervención puede aumentar la equidad, Si bien es cierto que el acceso a unidades de uveítis no es uniforme ni universal, sí lo es el acceso a estos tratamientos.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que es probable que el tratamiento de las uveítis NINAND con inmunomoduladores sintéticos convencionales sea generalmente aceptada 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.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:** El GE considera que el tratamiento de las uveítis NINAND con inmunomoduladores sintéticos convencionales es factible dado que se trata de práctica clínica habitual.

m) Otras consideraciones

- **Consideraciones de subgrupos:**

Metotrexato y micofenolato han sido evaluados y comparados en un subgrupo de pacientes con VKH con buenos resultados.

- **Consideraciones de Implementación**

Ciclofosfamida: valoración previa para prevención de infertilidad, prevención de infecciones. Prevención de cistitis hemorrágica con MESNA.

Sirolimus local: no comercializado

- **Monitorización y evaluación**

Micofenolato: hemograma y bioquímica inicialmente al mes y posteriormente cada 3-4 meses.

Ciclofosfamida: hemograma y bioquímica a los 10 días de la infusión del fármaco para controlar las series hemáticas, enzimas hepáticas y creatinina. Se recomienda valoración y profilaxis de tuberculosis con isoniazida en caso de ser necesario, y profilaxis de pneumocystis con cotrimoxazol. Como prevención de infertilidad, se recomienda criopreservación de semen en varones y análogos de GnRH para estimulación ovárica en mujeres. Se puede administrar MESNA para reducir el riesgo de cistitis hemorrágica.

Ciclosporina: función hepática y renal, presión arterial, potasio, magnesio, lípidos y uricemia.

Metotrexato: hemograma, creatinina, transaminasas y albuminemia al mes tras el inicio del tratamiento.

Una vez alcanzadas dosis estables se realizarán analítica de control cada 3-4 meses.

Tacrolimus: función hepática y renal, electrocardiograma, ecocardiograma, hemograma, niveles de fármaco.

Evaluación de respuesta: mediante examen oftalmológico con las pruebas complementarias que se consideren necesarias según el tipo de afectación.

- **Prioridades de investigación**

Es prioritario mejorar la calidad de los estudios con inmunomoduladores sintéticos convencionales para el tratamiento de las uveítis NANIND para obtener evidencia que apoye su uso y nos ayude a valorar si existen subgrupos que por el tipo de afectación se puedan beneficiar más de un fármaco u otro.

De la evidencia a la decisión: Inmunomoduladores biológicos, uveítis NANIND

a) ¿Es prioritario este problema?

- Juicio: Sí
- Evidencia procedente de la investigación:

Adalimumab

Adalimumab versus placebo

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio: Moderados
- Evidencia procedente de la investigación:

Se han identificado dos ECA que evalúan la eficacia y seguridad de adalimumab con placebo (Jaffe et al 2016 [VISUAL I]; Nguyen et al 2016 [VISUAL II]).^{87, 88} Estos estudios incluyeron respectivamente 223 y 229 pacientes >18 años, con UI, UP o panuveítis no infecciosa activa el primero, y con UI, UP o panuveítis inactiva cortico-dependiente, el segundo. Además del adalimumab o placebo, todos los pacientes recibieron tratamiento con prednisona a dosis inicial de 60 mg/d en VISUAL I y 10-35 mg/d en VISUAL II. El ensayo VISUAL I se paró tras la aparición de un número preespecificado (138) de fallos a tratamiento. El desenlace primario era el tiempo a fallo a tratamiento tras la semana 6 en el VISUAL I y tras la semana 2 en el VISUAL II. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	con placebo	con Adalimumab	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
Cambio en AV (BCVA) logMAR: 0 a 1. Seguimiento semana 80	NI	-	<u>Visual I:</u> DM -0,07 (de -0,11 a -0,03) <u>Visual II:</u> DM -0,04 (de -0,08 a -0,00)	n=204 (1 ECA) n=226 (1ECA)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^a CRÍTICA
Cambio en haze vítreo Criterios NEI y SUN; 0 a 4+ Seguimiento semana 80	NI	-	<u>Visual I:</u> DM -0,27 (de -0,43 a -0,11) <u>Visual II:</u> DM -0,13 (de -0,28 a 0,02)	n=204 (1 ECA) n=226 (1ECA)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^a CRÍTICA
Cambio en células en CA Seguimiento semana 80	NI	-	<u>Visual I:</u> DM -0,29 (de -0,51 a -0,07) <u>Visual II:</u> DM -0,14 (de -0,37 a 0,09)	n=203 (1 ECA) n=226 (1 ECA)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^a IMPORTANTE

Desenlaces	con placebo	con Adalimumab	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
Tiempo hasta fallo de tratamiento Seguimiento semana 80	-	-	n=127 (1 ECA) n= 136 (1 ECA)	Visual I: HR0,50 (0,36 a 0,69) Visual II: HR0,57 (0,39 a 0,83)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^a IMPORTANTE
CVR visión con NEI-VFQ-25 (semana 6) VFQ-25 total	NI	-	<u>Visual I:</u> DM 4,20 (de 1,02 a 7,38) <u>Visual II:</u> DM 2,12 (de -0,84 a 5,08)	n= 203 (1 ECA) n= 226 (1 ECA)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^a IMPORTANTE
CVR visión con NEI-VFQ-25 (semana 80) VFQ-25 total	NI		Visual I DM 3,07 (de 2,09 a 4,05) Visual II DM 4,66 (de 0,05 a 9,29)	n= 203 (1 ECA) n= 226 (1 ECA)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^a IMPORTANTE
Eventos adversos, total Seguimiento semana 80	1072 eventos adversos en 226 participantes	1488 eventos adversos en 226 participantes		Rate ratio 1,02 (de 0,92 a 1,13) n= 452 (2 ECAs)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^a CRÍTICA
Eventos adversos graves, total Seguimiento semana 80	652 eventos adversos graves en 226 participantes	844 eventos adversos graves en 226 participantes		Rate ratio 1,40 (de 0,66 a 2,98) n= 452 (2 ECAs)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^b CRÍTICA
Mortalidad Seguimiento semana 80	0 muertes en 226 participantes	3 muertes en 226 participantes		no calculable n= 452 (2 ECAs)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^c CRÍTICA
Explicaciones					
a. Imprecisión rebajada 1 nivel: bajo número de participantes e IC que incorpora la posibilidad de efecto favorable y no efecto.					
b. Imprecisión rebajada 1 niveles: bajo número de participantes y amplio IC que incorpora efecto favorable y efecto desfavorable.					
c. Imprecisión rebajada 1 nivel: bajo número de eventos y participantes.					
Referencias					
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. 8 de septiembre de 2016;375(10):932-43.					
Nguyen, Q. D.; Merrill, P. T.; Jaffe, G. J.; Dick, A. D.; Kurup, S. K.; Sheppard, J.; Schlaen, A.; Pavesio, C.; Cimino, L.; Van Calster, J.; Camez, A. A.; Kwatra, N. V.; Song, A. P.; Kron, M.; Tari, S.; Brézín, A. P. 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 Sep 17 2016;388(10050):1183-92					

El análisis combinado de ambos estudios no se ha considerado pertinente dado que se trata de dos poblaciones heterogéneas: el estudio Visual I incluyó pacientes adultos con UI, UP o panuveítis no infecciosa **activa**, mientras que el II incluyó Pacientes adultos con UI, UP o panuveítis **inactiva** cortico-

dependiente. Esta heterogeneidad es suficiente para que un análisis combinado de los resultados de estos dos estudios no se considere pertinente.

- **Consideraciones adicionales:**

¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- **Consideraciones adicionales:**

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada Moderada.

- **Consideraciones adicionales:**

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Está a favor de la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra, en los resultados combinados de dos ECA, que el tratamiento con **Adalimumab frente a placebo**, a las 80 semanas:

- Mejora ligeramente la **AV** (medida con logMAR en la gráfica ETDRS), en los pacientes con uveítis activa, la mejoría es mayor que en los que la tienen inactiva.
- Mejora el haz vítreo en los pacientes con uveítis activa, pero no en los que tenían uveítis inactiva.
- Mejora la **celularidad en CA** en los pacientes con uveítis activa pero no en los pacientes con uveítis activa.
- Aumenta el **tiempo hasta fallo** en el tratamiento en pacientes con uveítis activa e inactiva.
- Produce una mayor mejoría en la **Calidad de vida relacionada con la visión** (escala NEI-VFQ-25) a las 6 semanas y a las 80 semanas de seguimiento.
- No parece aumentar el riesgo de **eventos adversos**.
- Los autores reportan 3 muertes en el grupo que recibió adalimumab (n = 226) y cero en el grupo control (n= 226), sin que se asociaran al tratamiento por los autores.

- **Consideraciones adicionales:**

Adalimumab es el único fármaco biológico indicado para el tratamiento de la UI, UP, panuveítis no infecciosa. Está indicado en pacientes adultos con respuesta inadecuada a corticosteroides, que necesitan disminuir el tratamiento con corticosteroides o en aquellos en los que el tratamiento con corticosteroides sea inapropiado.

El estudio de extensión de los dos estudios previos, VISUAL-III, es un estudio que no fue incluido en la revisión por su baja calidad (Suhler et al 2018).¹⁶³ En este estudio se incluyeron pacientes activos e inactivos que habían completado los estudios VISUAL I y VISUAL II. Los autores concluyen que los pacientes con uveítis activa que participaron en este estudio y recibieron adalimumab alcanzaron con mayor probabilidad la inactividad, mejoraron la AV y redujeron su necesidad de corticosteroides. El perfil de seguridad fue similar al de los estudios previos.

Otros fármacos inhibidores del TNF han mostrado una posible efectividad para el tratamiento de las uveítis NANIND en estudios de baja calidad no incluidos en el cuerpo de evidencia incluido en la RS:

Infliximab es el primer anti TNF que estuvo disponible y ha sido utilizado para el tratamiento de uveítis graves resistentes a inmunomoduladores en práctica clínica habitual desde hace años. En estudios de baja calidad, ha mostrado una posible eficacia en distintas poblaciones. Varios estudios en uveítis en pacientes con enfermedad de Behçet han mostrado eficacia similar a adalimumab (Levy-Clarke et al 2013, Joseph et al 2003, Atienza-Mateo et al 2019, Vallet et al 2015; 2016).^{7, 89-92}

Golimumab cuenta también con estudios de baja calidad, no incluidos en nuestra revisión, que muestran eficacia en pacientes con uveítis NANIND (Cordero-Coma et al 2011; 2014; Hatemi et al 2018)

Certolizumab ha sido estudiado para el tratamiento de las uveítis NANIND en estudios de baja calidad, con posibles resultados en el control de la inflamación (Llorenç et al 2016, Tosi et al 2019, Prieto-Peña et al 2021).⁹⁶⁻⁹⁸ Ha mostrado una posible seguridad en el tratamiento de uveítis durante el embarazo (efecto derivado del diseño de la molécula y ya conocido en otras enfermedades inflamatorias).

Sin embargo, **etanercept**, una proteína de fusión y no un anticuerpo monoclonal como el resto de fármacos inhibidores del TNF comentados, no ha mostrado efectividad en el tratamiento de las uveítis. En varios estudios ha demostrado inferioridad con respecto a otros anti TNF. Cabe destacar que se ha reportado la aparición de uveítis durante el tratamiento con fármacos inhibidores del TNF, y más frecuentemente con etanercept (Dick et al 2017, Wendling et al 2011, Lim et al 2007).^{10, 99, 100}

Se ha estudiado la eficacia de la administración intravítrea de fármacos inhibidores del TNF, en concreto infliximab y adalimumab, sin obtener resultados que avalen su uso (Wu 2011).

Adalimumab versus otros tratamientos (No se identificaron estudios)

Sarilumab (Anti-IL6)

Sarilumab versus placebo

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un ECA (Heissigerova et al 2019 [SARIL-NIU SATURN])¹⁰² con 58 pacientes >18 años con UI, UP o panuveítis activa llevado a cabo en varios países que compara sarilumab con placebo. Todos los pacientes fueron tratados también con prednisolona (o equivalente), metotrexato y ácido fólico. El desenlace primario fue la proporción de pacientes con al menos una reducción de dos pasos en el hazo vítreo. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	con placebo	con Sarilumab	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
Cambio en BCVA medido con ETRS Seguimiento 16 semanas	Cambio en AV: 3,6	Cambio en AV: 8,9	DM: 5,3 letras más p = 0,0333	- n=44 (1 ECA)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b,c,d} CRÍTICA
Reducción del hazo vítreo: reducción > 2 pasos o de la dosis de corticoide a <10 mg/d. 16 semanas	6/20 (30.0%) 300 por 1000	18/38 (47.4%) 474 por 1000 (225 a 1000)	174 más por 1000 (de 75 menos a 702 más)	RR 1,58 (0,75 a 3,34) n= 58 (1 ECA)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{b,c,e,f} CRÍTICA
Células en CA = 0 o reducción >2 en la escala Miami de 9 puntos; puntuación más alta es peor. 16 semanas	25/29 (86.2%) 867 por 1000	13/15 (86.7%) 858 por 1000 (676 a 1000)	9 menos por 1000 (de 191 menos a 234 más)	RR 0,99 (0,78 a 1,27) n=44 (1 ECA)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b,c,f} IMPORTANTE
Eventos adversos al menos un evento adverso ocular	250 por 1000	290 por 1000 (118 a 718)	40 más por 1000 (de 133 menos a 468 más)	RR 1,16 (0,47 a 2,87)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{b,c,e,f}

Desenlaces	con placebo	con Sarilumab	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
(16 semanas)				n=58 (1 ECA)	CRÍTICA
al menos un evento adverso sistémico (16 semanas)	700 por 1000	658 por 1000 (455 a 952)	42 menos por 1000 (de 245 menos a 252 más)	RR 0,94 (0,65 a 1,36) n=58 (1 ECA)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{b,c,e,f} CRÍTICA
Eventos adversos graves 16 semanas	50 por 1000	53 por 1000 (5 a 546)	3 más por 1000 (de 45 menos a 496 más)	RR 1.05 (0.10 a 10.91) n=58 (1 ECA)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{b,c,e,f} CRÍTICA

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo rebajado en 2 niveles: riesgo incierto en secuencia de aleatorización, ocultamiento de la asignación y selección de las medidas de resultado y alto riesgo de sesgo por pérdidas al seguimiento

b. No se puede evaluar inconsistencia, estudio único

c. No se rebaja por evidencia indirecta, pero los participantes reciben medicación adicional además de Sarilumab o placebo

d. Imprecisión rebajada en 2 niveles: muy bajo número de participantes y eventos

e. Riesgo de sesgo rebajado 1 nivel: riesgo incierto en secuencia de aleatorización, ocultamiento de la asignación, y selección de las medidas de resultado. Usa análisis por intención de tratar.

f. Imprecisión rebajada 2 niveles: muy bajo número de participantes y eventos, y amplio IC que sugiere la posibilidad de efecto favorable y efecto desfavorable

Referencias

1. 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*. marzo de 2019;126(3):428-37.

En el subgrupo de pacientes con Haze vítreo ≥ 2 , la reducción en Haze vítreo fue significativa.

- **Consideraciones adicionales:**

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada muy baja:

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No favorece ni a la intervención ni a la comparación
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con Sarilumab frente a placebo, a las 16 semanas:

- Podría resultar en mejoría en la BCVA en comparación con placebo (cambio medio 5,3 letras: 8,9 versus 3,6; p = 0,0033; 1 ECA; N = 44).
- Podría resultar en una mejoría en el hazo vítreo en comparación con placebo (RR 1,58; IC 95% 0,75 a 3,34; 174 más por 1000 (de 75 menos a 702 más)), aunque el amplio IC es compatible con efecto favorable y efecto desfavorable.
- No produce reducción de células en CA.
- No aumenta el riesgo de eventos adversos generales, sistémicos o graves.
- **Consideraciones adicionales:**

Sarilumab versus otros tratamientos (No se identificaron estudios)

Tocilizumab (Anti-IL6)

Tocilizumab versus placebo o control (No se identificaron estudios)

Tocilizumab versus otros tratamientos (No se identificaron estudios)

Tocilizumab dosis alta versus dosis baja

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un llevado a cabo en EEUU con 37 pacientes > 18 años con UI, UP o panuveítis no infecciosa activa que eran *naïve* a tratamiento o estaban siendo tratados con corticoides locales o sistémicos y/o estaban recibiendo terapia inmunosupresora que compara tocilizumab dosis alta (infusión IV mensual 8/mg/kg durante 6 meses) y dosis baja (infusión IV mensual 4/mg/kg durante 6 meses) ECA (Sepah et al 2017 [STOP-uveítis]).¹⁰³ En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	con dosis BAJA de tocilizumab	con dosis ALTA de tocilizumab	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
Mejoría en BCVA escala ETDRS Ganancia ≥5 letras (6 meses)	556 por 1000	528 por 1000 (289 a 956)	28 menos por 1000 (de 267 menos a 400 más)	RR 0,95 (0,52 a 1,72) n=37 (1ECA)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} CRÍTICA
ganancia ≥10 letras (6 meses)	444 por 1000	160 por 1000 (49 a 502)	284 menos por 1000 (de 396 menos a 58 más)	RR 0,36 (0,11 a 1,13) n=37 (1ECA)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} CRÍTICA
ganancia ≥15 letras (6 meses)	278 por 1000	158 por 1000 (44 a 567)	119 menos por 1000 (de 233 menos a 289 más)	RR 0,57 (0,16 a 2,04) n=37 (1ECA)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} CRÍTICA
Cambio en BCVA escala ETDRS; 0 a 100 letras, puntuación más alta es mejor (6 meses)	cambio medio= 10,9	cambio medio= 5,5	DM: -5,4 menos en el grupo de dosis alta (13 menos a 2,2 más)	- n=37 (1ECA)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} CRÍTICA
Reducción del hazo vítreo: reducción ≥2 pasos en escala NEI (6 meses)	222 por 1000	316 por 1000 (107 a 938)	196 menos por 1000 (de 411 menos a 93 más) En el grupo que recibió dosis alta la disminución	RR 1,42 (0,48 a 4,22) n=37 (1ECA)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b}

Desenlaces	con dosis BAJA de tocilizumab	con dosis ALTA de tocilizumab	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
			media fue -0,91 y en el grupo que recibió dosis baja la disminución media fue -0,63		CRÍTICA
Eventos adversos sistémicos Seguimiento: 6 meses			Los EAs sistémicos más comunes fueron la congestión de los senos nasales, la rinorrea y las infecciones del tracto respiratorio superior, pero según los autores ninguno de estos eventos estaba relacionado con el tratamiento. Un paciente reporto ansiedad, sudoración y enrojecimiento, que se consideró como posiblemente relacionados con el procedimiento de la infusión. Dos pacientes del grupo tocilizumab 8 mg/kg desarrollaron recuentos absolutos bajos de neutrófilos después de recibir la primera infusión de tocilizumab. Un paciente se recuperó antes de la segunda infusión y el segundo paciente abandonó el estudio.		⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,c} CRÍTICA
Eventos adversos oculares Seguimiento: 6 meses			El EA ocular más común fue el aumento de la presión intraocular, que se observó en 3 ojos. Un paciente desarrolló un empeoramiento de la catarata y un paciente desarrolló desprendimiento de vítreo posterior. Ninguno de estos eventos adversos oculares se relacionó con el fármaco del estudio. Dos pacientes (1 en cada grupo de estudio) demostraron un empeoramiento de la inflamación y recibieron tratamiento de rescate durante el estudio.		⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,c} CRÍTICA
<p>Explicaciones</p> <p>a. No se puede evaluar inconsistencia, estudio único</p> <p>b. Imprecisión rebajada 2 niveles: muy bajo número de participantes y eventos, y amplio IC que sugiere la posibilidad de efecto favorable y efecto desfavorable</p> <p>c. Imprecisión rebajada en 2 niveles: muy bajo número de participantes</p> <p>Referencias</p> <p>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. noviembre de 2017;183:71-80.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

Otros estudios y series de casos no incluidos en la revisión por baja calidad han mostrado eficacia en el tratamiento de las uveítis NANIND (Atienza-Mateo et al 2018, Lopalco et al 2017)^{152, 153}

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada baja:

- **Consideraciones adicionales:**
- e) **El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?**
- **Juicio:** No favorece ni a la intervención ni a la comparación
 - **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con Tocilizumab dosis alta frente a dosis baja, a los 6 meses:

- No hay diferencia en la BCVA, medido con la escala ETDRS, entre las dosis (ganancia en ≥ 5 letras: RR 0,95; IC 95% 0,52 a 1,72; 1 ECA; N=37).
- Se observaron pequeñas diferencias en el cambio medio en la puntuación de la escala ETDRS (DM -5,4; IC 95% -13 a 2,2; N = 37).
- No se observaron diferencias en el Haze vítreo (RR 1,42; IC 95% 0,48 a 4,22; N=37) ni en la puntuación inflamatoria según angiografía fluoresceína.
- Los eventos adversos solo se reportan de modo narrativo y no adecuadamente desagregados por grupo de intervención:

Los eventos adversos sistémicos más comunes fueron la congestión de los senos nasales, la rinorrea y las infecciones del tracto respiratorio superior, pero según los autores ninguno de estos eventos estaba relacionado con el tratamiento. Un paciente reporto ansiedad, sudoración y enrojecimiento, que se consideró como posiblemente relacionados con el procedimiento de la infusión. Dos pacientes del grupo tocilizumab 8 mg/kg desarrollaron recuentos absolutos bajos de neutrófilos después de recibir la primera infusión de tocilizumab. Un paciente se recuperó antes de la segunda infusión y el segundo paciente abandonó el estudio.

El evento adverso ocular más común fue el aumento de la presión intraocular, que se observó en tres ojos. Un paciente desarrolló un empeoramiento de la catarata y otro paciente desarrolló desprendimiento de vítreo posterior. Ninguno de estos eventos adversos oculares se relacionó con el fármaco del estudio. Dos pacientes (uno en cada grupo de estudio) demostraron un empeoramiento de la inflamación y recibieron tratamiento de rescate durante el estudio.

- **Consideraciones adicionales:**

Secukinumab (AIN457)

Secukinumab versus placebo o control (No se identificaron estudios)

Secukinumab versus otros tratamientos (No se identificaron estudios)

Secukinumab diferentes regímenes terapéuticos

Se han identificado tres ECA que evalúan diferentes regímenes de secukinumab (NCT00995709 [SHIELD]; NCT01095250 [INSURE]; Letko et al 2015).¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

El estudio SHIELD (NCT00995709) es un estudio multicéntrico llevado a cabo en 49 centros de 18 países (Alemania, China, Corea, EEUU, Egipto, España, Francia, Grecia, Hong Kong, India, Israel, Italia, Jordania, Singapur, Suiza, Taiwán, Tunicia, Turquía) con 118 pacientes con enfermedad de Behçet y uveítis recurrente en al menos un ojo. El objetivo de este estudio fue comparar el tratamiento con secukinumab SC 300 mg administrado quincenal o mensualmente con placebo. La primera fase del estudio tuvo una duración de 24 semanas. Posteriormente se planeó una extensión hasta la semana 38 (SHIELD-extensión), **pero el estudio fue terminado tempranamente ya que el estudio principal en la enfermedad de Behçet con uveítis activa no alcanzó la medida de resultado principal.**

El estudio INSURE (NCT01095250) es un estudio multicéntrico llevado a cabo en 13 países (Alemania, Canadá, EEUU, Egipto, España, Francia, Hungría, India, Israel, Japón, Reino Unido, Singapur y Suiza) con 30 pacientes con UI crónica, UP o panuveítis no infecciosa en al menos un ojo. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de diferentes estrategias terapéuticas con secukinumab: 1) secukinumab SC 300 mg cada 2 semanas; 2) secukinumab SC 150 mg cada 4 semanas; y 3) secukinumab SC 300 mg cada 4 semanas. Además, se incluyó un grupo control que recibió placebo. **Este estudio también fue terminado tempranamente debido a que en pacientes con enfermedad de Behçet con uveítis activa no se alcanzó la medida de resultado principal.**

El estudio de Letko et al (2015) es un ensayo en fase 2 llevado a cabo en Alemania y Estados Unidos con 37 participantes 18-75 años con UI, UP o panuveítis activa. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de diferentes dosis de secukinumab: 1) secukinumab IV 10 mg/kg cada 2 semanas; 2) secukinumab IV 30 mg/kg cada 4 semanas; y 3) secukinumab SC 300 mg/2 semanas.

Debido a los resultados negativos en relación a la eficacia de este tratamiento, esta comparación no se ha incluido en el análisis.

Administración Intravítrea

Tesidolumab (LFG316)

LFG316 intravítrea versus cuidado habitual

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Pequeños a favor del cuidado habitual
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un ECA que compara LFG316 intravítrea con cuidado habitual. Este ensayo incluyó 25 pacientes >18 años con UI, UP o panuveítis activa en al menos un ojo (18 con LFG316 y 7 con terapia convencional) con uveítis activa en al menos un ojo (44% mujeres) (NCT01526889).¹⁰⁷ El objetivo primario era la mejoría del haz vítreo o de la agudeza visual o de las células en CA o resolución de las lesiones coriorretinianas o cambio en el grosor central de la retina a los 85 días. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	con cuidado habitual	con Tesidolumab LFG316 intravítrea	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
Mejoría en agudeza visual: mejoría \geq 10 letras, escala no reportada Seguimiento: 85 días	1/6 (16.7%) 167 por 1000	0/15 (0.0%) 25 por 1000 (2 a 527)	142 menos por 1000 (de 165 menos a 360 más)	RR 0,15 (0,01 a 3,16) n=21 (1 ECA)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b,c} CRÍTICA
BCVA, puntuación absoluta escala ETDRS, nº de letras leídas correctamente; más alta es mejor (85 días)	Media = 76,6		DM 4.6 menos (15.96 menos a 6.76 más)	- n=21 (1 ECA)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b,c} CRÍTICA
Ausencia de haz vítreo Medido como HV = 0; escala 0 a 4;	1/6 (16.7%) 167 por 1000	2/15 (13.3%) 133 por 1000 (15 a 1000)	33 menos por 1000 (de 152 menos a 1000 más)	RR 0,80 (0,09 a 7,26)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b,c}

Desenlaces	con cuidado habitual	con Tesidolumab LFG316 intravitreo	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia
puntuación más alta es peor Seguimiento: hasta 85 días				n=21 (1 ECA)	CRÍTICA
Ausencia de células en CA Medido como: células en CA = 0; escala 0 a 4; puntuación más alta es peor Seguimiento: hasta 85 días	3/3 (100.0%) 1000 por 1000	4/9 (44.4%) 510 por 1000 (240 a 1000)	490 menos por 1000 (de 760 menos a 120 más) Ningún paciente experimenta mejoría de al menos dos pasos	RR 0,51 (0,24 a 1,12) n=12 (1 ECA) 1	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{b,d,e}
Eventos adversos no graves Seguimiento: hasta 85 días	5/7 (71.4%) 714 por 1000	11/18(61.1%) 614 por 1000 (336 a 1000)	100 menos por 1000 (de 379 menos a 393 más)	RR 0,86 (0,47 a 1,55) n= 25 (1 ECA)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b,c} CRÍTICA
Eventos adversos graves Seguimiento: hasta 85 días	0 por 1000	0 por 1000 (0 a 0)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	RR 1,26 (0,06 a 27,82) n= 25 (1 ECA)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{a,b,c} CRÍTICA
<p>Explicaciones</p> <p>a. Riesgo de sesgo rebajado 2 niveles: alto riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento de pacientes, investigadores y evaluadores (“open label”) y riesgo incierto en secuencia de la aleatorización, ocultación de la asignación.</p> <p>b. No se puede evaluar inconsistencia, estudio único.</p> <p>c. Imprecisión rebajada 2 niveles: muy bajo número de participantes y eventos, y amplio IC que sugiere la posibilidad de efecto favorable y efecto desfavorable.</p> <p>d. Riesgo de sesgo rebajado 2 niveles: alto riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento de pacientes, investigadores y evaluadores (“open label”) y pérdidas al seguimiento y riesgo incierto en secuencia de la aleatorización, ocultación de la asignación, y número de pérdidas al seguimiento.</p> <p>e. Imprecisión rebajada 2 niveles: muy bajo número de participantes y eventos, y amplio IC que sugiere la posibilidad de efecto desfavorable y no diferencia.</p> <p>Referencias</p> <p>1. NCT01526889, EEUU & Reino Unido</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

c) **¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- **Consideraciones adicionales:**

d) **¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** Muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada muy baja.

- **Consideraciones adicionales:**
- e) **El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?**

- **Juicio:** Probablemente favorece la comparación
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el tratamiento LFG316 intravítreo frente a cuidado habitual, a los 85 días:

- Podría resultar en peores resultados en la agudeza visual (medido como mejoría ≥ 10 letras) en comparación con cuidado habitual (RR 0,15; IC 95% 0,01 a 3,16; N = 21) (calidad MUY BAJA).
- La puntuación media en la escala ETDRS fue de 71,1 en el grupo intervención y 76,6 en el grupo control (DM -4,60; IC 95% -15,96 a 6,76; p=NS) (calidad MUY BAJA).
- Podría haber poca o ninguna diferencia en la mejoría en haze vítreo, medido como HV igual a cero (calidad MUY BAJA).
- Podría resultar en peores resultados en la celularidad en CA (células= 0) en comparación con cuidado habitual (RR 0,51; IC 95% 0,24 a 1,12; N = 12) (calidad MUY BAJA)
- No aumenta el riesgo de eventos adversos no graves y graves (calidad MUY BAJA).

- **Consideraciones adicionales:**

LFG316 intravítreo versus otros tratamientos (No se identificaron estudios)

--

- f) **¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?**

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importantes
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con uveítis otorgan a los diferentes desenlaces.

- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio, considera que la seguridad y la eficacia de los tratamientos centrada en la mejoría de la agudeza visual y en reducción del número de recidivas pueden ser los desenlaces más valorados por los pacientes, tras ser debidamente informados. Ante una agudeza visual estable o en aquellos pacientes con AV baja o muy baja por daño crónico, la seguridad puede primar a la hora de la elección del fármaco por parte de los pacientes. El panel ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

El GE consideró los siguientes desenlaces según su importancia para la toma de decisiones:

- Agudeza visual (Crítica)
- Reducción del Haze Vítreo (2 niveles de HV o cualquier reducción a nivel 0) (Crítica)
- Reducción de recidivas (Crítica)
- Reducción de células en CA (Importante)
- Tiempo hasta fallo de tratamiento (Importante)
- PROs; mejora de la actividad, capacidad visual, instrumentos de CVRS genéricos y específicos de oftalmología (Importante).
- Eventos adversos y toxicidad al fármaco (Importante).

- g) **¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?**

- **Juicio:**

- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados.

- **Consideraciones adicionales:**

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente reducido.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No evidencia disponible.

- **Consideraciones adicionales:**

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.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No evidencia disponible.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que el tratamiento de las uveítis NINAND 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.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No evidencia disponible.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que el tratamiento de las uveítis NINAND con estos tratamientos es factible dado que ya se realiza en práctica clínica habitual.

m) Otras consideraciones

- **Consideraciones de subgrupos:**
- **Monitorización y evaluación**

Previo al inicio de fármacos inhibidores del TNF, y por extensión al resto de biológicos, se recomienda despistaje de tuberculosis con Rx. de tórax, prueba de la tuberculina o IGRA según el caso. Se recomienda vacunación previa para neumococo, hepatitis B y gripe estacional previa al inicio del tratamiento, sin que esto retrase su administración en casos graves. Se recomienda valorar posteriormente la posibilidad de optimización del tratamiento en caso de alcanzar mejoría o remisión, así como la monitorización estrecha de los potenciales efectos adversos, principalmente infecciones.

- **Prioridades de investigación**

El panel considera fundamental el estudio de la eficacia de los diferentes fármacos biológicos en el tratamiento de las uveítis NANIND para conocer su eficacia, para lo cual sería preciso llevar a cabo ensayos

clínicos frente a placebo y comparativos entre fármacos, que evaluarán distintas poblaciones de pacientes con uveítis NANIND de diferentes etiologías. Es importante el estudio de nuevas dianas sin olvidar que la evidencia de los fármacos de los que ya disponemos y utilizamos en práctica clínica habitual es baja.

10.3. De la Evidencia a la Decisión. Pregunta 3 Edema macular uveítico

De la evidencia a la decisión: Corticoides, Edema macular uveítico.

a) ¿Es prioritario este problema?

- Juicio: Sí
- Evidencia procedente de la investigación:
- Consideraciones adicionales:

Corticoides sistémicos frente a control

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio: Inapreciables
- Evidencia procedente de la investigación:

Se ha identificado un único ECA llevado a cabo en dos centros franceses de atención terciaria, que evaluó durante 4 meses los corticoides sistémicos (metilprednisolona y prednisolona en un régimen complejo de disminución paulatina de dosis (n= 15) comparado a un grupo que no recibió tratamiento específico (n=19), en pacientes con UP no infecciosa debida a diversas causas (retinocoroidopatía por aftas HLA A29 positivo n=24, Sarcoidosis ocular n=5, lupus n=1, indeterminada n=18) (Fardeu et al 2017).¹¹⁷ En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Control	Con Corticoides sistémicos	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Reducción del grosor foveal μm (CFT) (120 días)	Diferencias no significativas entre el grupo corticoides (n= 15) y el grupo control (n= 19) en todas las comparaciones (mejor ojo, peor ojo, ojo derecho y ojo izquierdo).			-	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,c} CRÍTICA
Mejora de la Agudeza visual, escala ETDRS (120 días)	Diferencias no significativas entre el grupo corticoides (n= 13) y el grupo control (n= 17) en todas las comparaciones (mejor ojo, peor ojo, ojo derecho y ojo izquierdo).			-	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,c} IMPORTANTE
Pacientes con al menos un evento adverso	10/18 (56%)	15/16 (94%)	380 más por 1000 (de 56 más a 896 más)	RR 1,69 (1,10 a 2,60)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,c} IMPORTANTE
Pacientes con depresión (>15 puntos escala Montgomery-Asberg)	2/17 (12%)	3/13 (23%)	113 más por 1000 (de 73 menos a 1068 más)	RR 1,96 (0,38 a 10,08)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,c} IMPORTANTE
Explicaciones					

Desenlaces	Con Control	Con Corticoides sistémicos	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<p>a. Estudio no cegado en ningún caso, no se aporta información sobre la aleatorización. Se hace análisis ITT y se trata de una medida objetiva por lo que se penaliza con un solo nivel.</p> <p>b. Estudio no cegado en ningún caso, no se aporta información sobre la aleatorización. Pérdidas de seguimiento del 13% y 10,5% en los grupos respectivamente (< del 20%): se baja solamente 1 nivel de calidad.</p> <p>c. Pequeño tamaño de muestra, se detectó un amplio IC95% que incluye la posibilidad de efecto favorable y efecto clínicamente no significativo.</p> <p>Referencias 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. American journal of ophthalmology. 2017;177:182-94.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

El GE, en base a su propia experiencia clínica y criterio, y a estudios no ECA fuera del cuerpo de evidencia incluido en la RS, considera que en la práctica clínica los corticoides sistémicos mejoran la Agudeza visual y el CMT reduciendo el edema (Koronis et al 2019; Goldhardt et al 2016, Tallouzi et al 2019, Venkatesh et al 2007).^{116, 118, 120, 121}

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece a la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver tabla de evidencia arriba.

La evidencia muestra que el tratamiento con corticoides sistémicos frente a control (no tratamiento) a los 120 días:

- No reduce el grosor foveal CFT (Calidad BAJA).
- No mejora la agudeza visual según escala ETDRS (Calidad BAJA).
- Podría aumentar el riesgo de depresión, aunque existe también es posible que no produzca el efecto (113 más por 1000 (de 73 menos a 1068 más) (Calidad BAJA).
- Aumenta el riesgo de padecer al menos un evento adverso (380 más por 1000) (de 56 más a 896 más) (Calidad BAJA).

- **Información adicional:**

Corticoides sistémicos vs Interferón a subcutáneo

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Insignificante
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un único estudio que ha sido descrito previamente (Fardeu et al 2017).¹¹⁷ En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Corticoides sistémicos	Con Interferón alfa	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Reducción del grosor foveal μm (CFT) (120 días)	Diferencias no significativas entre el grupo Interferón alfa (n= 14) y el grupo que recibió corticoides (n= 15 en todas las comparaciones (mejor ojo, peor ojo, ojo derecho y ojo izquierdo)				⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,c} CRÍTICA
Mejora de la Agudeza visual, escala ETDRS (120 días)	No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento (n=11 y n=13, respectivamente) en el cambio de la BCVA en ninguna de las comparaciones (mejor ojo, peor ojo, ojo derecho y ojo izquierdo)				⊕⊕⊕⊖ MUY BAJA ^{b,c} IMPORTANTE
Pacientes con al menos un evento adverso	15/16 (94%)	13/14 (93%)	10 más por 1000 (de 169 menos a 188 más)	RR 0,99 (0,82 a 1,20)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^a IMPORTANTE
Pacientes con depresión (>15 puntos)	3/13 (23%)	1/11 (9%)	140 menos (de 220 menos a 523 más)	RR 0,39 (0,05 a 3,27)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,c} IMPORTANTE
<p>Explicaciones</p> <p>a. Estudio no cegado en ningún caso, no se aporta información sobre la aleatorización. Se hace análisis ITT y se trata de una medida objetiva por lo que se penaliza con un solo nivel.</p> <p>b. Estudio no cegado en ningún caso, no se aporta información sobre la aleatorización. Pérdidas de seguimiento del 21,5% y 13% en los grupos respectivamente: se bajan dos niveles de calidad</p> <p>c. muestra pequeña, IC grande que cruza la línea de no efecto.</p> <p>Referencias</p> <p>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. American journal of ophthalmology. 2017;177:182-94.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- **Información adicional:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No favorece ni a la intervención ni a la comparación.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver tabla de evidencia arriba.

La evidencia muestra que el tratamiento con Corticoides sistémicos frente a Interferón alfa (no tratamiento) a los 120 días:

- No parece reducir el grosor foveal CFT (Calidad BAJA).
- No parece mejorar la agudeza visual según escala ETDRS (Calidad MUY BAJA).
- No aumenta el riesgo de depresión (Calidad BAJA).
- No aumenta el riesgo de padecer al menos un evento adverso (Calidad BAJA).

El GE, en base a la evidencia y a su propio criterio y experiencia, y a otros estudios no incluidos en la evidencia revisada, considera que el interferón alfa podría ser eficaz para la reducción del EM (Lewczuk et al 2019)¹⁵⁴ y mejora la AV (De Simone et al 2020).¹⁵⁵

- **Consideraciones adicionales:**

Prednisolona oral vs Ciclosporina oral

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó 1 ECA en pacientes con UI y UP no infecciosa que no estuvieran afectados de enfermedad de Behçet, que comparó la prednisolona oral en dosis de 64 o 42 mg al día según peso (n=28) frente a ciclosporina A oral en dosis de 10mg/kg/día (n=28), (Nussenblatt et al 1991).⁷⁷ El estudio se dividió en varias fases en las que los no respondientes al tratamiento primeramente asignado cambiaron a los 3 meses; a continuación, se describen los resultados de los primeros 3 meses dado que a partir de ese punto no se podría considerar el estudio un ECA. Solo una parte de los pacientes reclutados presentaba EMU al inicio, los autores informan el resultado de la resolución del edema de esos pacientes (n=16 y n=15 respectivamente en los grupos de tratamiento); sin embargo, los EA se informan de todos los pacientes en conjunto (n=56). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Prednisolona oral	Con Ciclosporina A oral	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Resolución del edema macular (seguimiento: 180 días)	10/16 (62,5%) 625 por 1000	7/15 (47%) 470 por 1000	155 más por 1000 (de 144 menos a 744 más)	RR 1,34 (0,69 a 2,59)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} CRÍTICA
Porcentaje promedio de EA	11/28 (39,3%) 392 por 1000	15/28 (53,6%) 536 por 1000	143 más por 1000 (de 91 menos a 560 más)	RR 0,81 (0,42 a 1,54)	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{c,d} IMPORTANTE

Explicaciones:

- No se aporta información sobre la mayoría de los dominios. No se especifica el instrumento de medida del edema ni el criterio para considerar la resolución del mismo.
- Pequeño tamaño de muestra, IC95% amplio que cruza la línea del no efecto.
- Se baja solamente un nivel por entenderse que el riesgo de sesgo no afecta igual a la seguridad.

Referencias:

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. American journal of ophthalmology. 1991;112(2):138-46.

Se trata de un estudio antiguo, donde la forma de medir el EMU no es con el instrumento adecuado (OCT) y el número de pacientes del estudio que tenían edema macular era muy bajo.

- **Consideraciones adicionales:**

A resaltar que la dosis de ciclosporina usada en este estudio (10mg/kg) no se utiliza actualmente por los efectos adversos.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- **Información adicional:**

A resaltar que la dosis de ciclosporina usada en este estudio (10mg/kg) no se utiliza actualmente por los efectos adversos.

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia se consideró muy baja.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No favorece ni a la intervención ni a la comparación.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia más arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con Prednisolona frente a Ciclosporina a los 6 meses:

- No parece mejorar la resolución del EM (155 más por 1000 (de 144 menos a 744 más); RR 1,34 (0,69 a 2,59). (Calidad MUY BAJA).

- No disminuye el riesgo de EA (143 más por 1000 (de 91 menos a 560 más); RR 0,81 (0,42 a 1,54) (Calidad BAJA)

Consideraciones adicionales:

Corticoides sistémicos vs Fluocinolona acetónido en implante 0,59mg

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un ECA multicéntrico internacional (**estudio MUST**) que incluyó inicialmente 579 pacientes con UI, UP y panuveítis no infecciosa, que fueron aleatorizados a recibir implante intravítreo **con 0,59mg de FA** o terapia sistémica de prednisona (1 mg/kg/día hasta 60 mg/día de prednisona hasta que la uveítis estuviera controlada o hubieran transcurrido 4 semanas; cuando se logró el control, se redujo la prednisona). El estudio tuvo seguimiento hasta los 24 (Kempen et al 2011)⁶⁰ y 48 meses (Kempen et al 2015).¹⁶⁴ Además, se hizo seguimiento hasta 24 meses del subgrupo de pacientes con CMT $\geq 240 \mu\text{m}$ al inicio (n=117, 148 ojos) (Tomkins-Netzer et al 2015).¹¹⁹ En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Fluocinolona implante	Con Cortico-esteroides sistémicos	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Porcentaje de pacientes con edema macular (6-48 meses)*	Menor en el grupo implante a los 6 meses (n=348; 21% vs 34%; p=0,002), pero no a los 12 meses (n=385; 21% vs 29%; p=0,064), 24 meses (n= 403; 22% vs 31%; p=0,071), 36 meses (n=359; 22% vs 23%; p= 0,615) ni 48 meses (n=356; 19% vs 22%; p=0,406).			-	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,b} CRÍTICA
Reducción (cambio) del grosor macular central en μm , subgrupo CMT $\geq 240 \mu\text{m}$ al inicio (2 años)**	58% (NI) n= 55 580 por 1000	32% (NI) n= 53 320 por 1000	26% (NI) más de reducción para el grupo implantado p=0,04	-	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,b} CRÍTICA
Resolución del edema macular (normalización o $\leq 240 \mu\text{m}$ del CMT) (2 años) **	37/55 (67,3%) 673 por 1000	27/53 (52%) 510 por 1000	163 más por 1000 (de 22 menos a 419 más)	RR 1,32 (0,96 a 1,82)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,c} CRÍTICA

Desenlaces	Con Fluocinolona implante	Con Cortico-esteroides sistémicos	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Mejora agudeza visual en letras ETDRS (2 años) **	Media: 6 (NI)	Media: 4 (NI)	DM: 2 letras de mejora a favor del grupo implante(NI) p=NS	-	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,b} IMPORTANTE
Eventos adversos: Presión intraocular >24mmHg (2 años) **	31/55 (56%) 564 por 1000	17/53 (32%) 321 por 1000	243 más eventos por 1000 (de 37 más a 568 más)	RR 1,76 (1,11 a 2,77)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,b} IMPORTANTE
Aparición de glaucoma (2 años) **	18% (n= 55) 182 por 1000	7,5% (n= 53) 75 por 1000	106 más por 1000 (de 14 menos a 469 más)	RR 2,41 (0,80 a 7,21) p=NS	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,b} IMPORTANTE

*Kempen et al 2011; 2015. **Tomkis-Netzer et al 2015.

Explicaciones:

a. Los pacientes no estaban cegados por la naturaleza de la propia intervención. Sin embargo, no se consideró necesario bajar un nivel.

b. Pequeño tamaño de muestra, aunque con pocas pérdidas de seguimiento.

c. Pequeño tamaño de muestra, IC amplio que cruza la línea de no efecto.

Referencias:

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(10):1916-26.

Kempen JH, Altaweel MM, Drye LT, Holbrook JT, Jabs DA, Sugar EA, et al. Benefits of Systemic Anti-inflammatory Therapy versus Fluocinolone Acetonide Intraocular Implant for Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, and Panuveitis: Fifty-four-Month Results of the Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial and Follow-up Study. *Ophthalmology*. 2015;122(10):1967-75.

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(11):2351-9.

- **Consideraciones adicionales:**

La dosis de 0,59mg utilizada en los estudios que conforman la evidencia no está comercializada en nuestro contexto.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Moderados

- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que existen más efectos adversos en cuanto a aumento de PIO en el grupo de FA implante, y una posible tendencia hacia un mayor riesgo de aparición de glaucoma.

- **Información adicional:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada

- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada Moderada.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** -

- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia más arriba.

La evidencia muestra que el tratamiento con implante de 0,59mg de FA frente a Corticoides sistémicos:

- Reduce significativamente el porcentaje de pacientes con edema macular (CMT $\geq 240 \mu\text{m}$) a los 6 meses, pero no a los 12, 24, 36 y 48 meses (calidad: MODERADA).
- Reduce el grosor macular central en pacientes con CMT $\geq 240 \mu\text{m}$ al inicio a los 2 años en un 26% más (58% vs.32%: $p=0,04$) (calidad: MODERADA).
- No mejora la agudeza visual según escala ETDRS (Calidad MODERADA).
- Aumenta los casos de presión intraocular $>24\text{mmHg}$ a los 2 años (243 más eventos por 1000; RR 1,76 (1,11 a 2,77)) (Calidad MODERADA).
- Parece aumentar la aparición de glaucoma a los 2 años (106 más por 1000 (de 14 menos a 469 más); RR 2,41 (0,80 a 7,21)) aunque en algunos pacientes podría no producir este aumento (Calidad MODERADA).

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera en base a su propio criterio que la dosis de 0,59 de este implante no es recomendable debido a la toxicidad de la dosis, y que la vía de administración es compleja. Existen implantes con una dosis menor que, en caso de existir indicación, podrían evitar el uso de corticoides sistémicos.

Triamcinolona IV vs sham

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un ECA (n=50) que comparó la eficacia y seguridad de una única inyección intravítrea de 4mg de acetónido de triamcinolona, junto a anestésico tópico y povidona yodada al 5% (n=25), frente a inyección solamente con anestésico tópico y povidona yodada al 5% (n=25) en pacientes con edema macular secundario a UI, pars planitis, Behcet, UP idiopática o panuveitis durante 180 días (Shin et al 2015).¹²² Ambos grupos recibieron terapia antiinflamatoria consistente en el mismo protocolo de corticoides sistémicos o inmunosupresores y corticoides tópicos. La siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Sham (solo vehículo)	Con Triamcilonona inyección	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Reducción del grosor foveal central (CFT) (seguimiento: 180 días)	NI	NI	NS		⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} CRÍTICA
Reducción del grosor del área parafoveal (seguimiento: 180 días)	NI	NI	NS		⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} CRÍTICA
Agudeza visual escala ETDRS (seguimiento: 180 días)	NI	NI	NS		⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE
Eventos adversos					
Pacientes con progresión de cataratas (seguimiento: 180 días)	2/25 (8%) 80 por 1000	4/25 (16%) 160 por 1000	80 más por 1000 (de 47 menos a 715 más)	RR 2,00 (0,40 9,95)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,c} IMPORTANTE
Presión intraocular	NI	NI	Mes 1: p< 0,05 Mes 2: p< 0,05 Resto meses: NS		⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a IMPORTANTE
La PIO fue mayor en el grupo de la inyección intravítrea en los meses 1 y 2, pero no en el resto del seguimiento hasta los seis meses					
<p>Explicaciones:</p> <p>a. No se aporta información sobre quien entre los que administraban el tratamiento y los evaluadores estaban cegados.</p> <p>b. No se aportan datos cuantitativos fuera de un gráfico por lo que no se tiene acceso a información que permita hacer valoración profunda de los resultados. Se baja un nivel.</p> <p>c. Pequeño tamaño de muestra, IC95% muy amplio que cruza la línea del no efecto.</p> <p>Referencias:</p> <p>Shin JY, Yu HG. Intravitreal Triamcinolone Injection for Uveitic Macular Edema: A Randomized Clinical Study. Ocular immunology and inflammation. 2015;23(6):430-6.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

c) **¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. Existen más efectos adversos del tipo progresión de cataratas en el grupo de triamcinolona intravítrea. En cuanto a la PIO, tras el 2º mes, no existen diferencias significativas entre ambos grupos.

- **Información adicional:**

d) **¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** no favorece ni a la intervención ni a la comparación.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia más arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con una inyección de Triamcinolona IV más terapia antiinflamatoria sistémica frente a inyección simulada más terapia antiinflamatoria sistémica, a los 6 meses:

- No parece reducir el grosor foveal CFT ni del área parafoveal (Calidad BAJA).
- No mejora la agudeza visual (Calidad BAJA).
- No parece aumentar el riesgo de progresión de cataratas (Calidad BAJA).
- No aumenta la presión intraocular (Calidad BAJA).

Se produce un cierto efecto tanto deseable como indeseable a corto plazo (1-2 meses) que no se mantiene a partir de los 2 meses.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que el balance no favorece ni a la intervención ni a la comparación, aunque, en base a su propia experiencia, en la práctica clínica la triamcinolona intravítrea puede permitir reducir o cesar la terapia inmunosupresora en algunos casos (Kok et al 2005)¹²⁷ aunque su uso esté fuera de indicación.

Triamcinolona intravítrea vs Triamcinolona periocular vs implante intravítreo de Dexametasona (Thorne et al)

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Moderados (ITA vs PTA e IDI vs PTA); Pequeños (IDI vs ITA:)
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un ECA abierto que evaluó, en pacientes con EMU de diversas causas, el efecto de 3 tratamientos locales de corticoides (Thorne et al 2019): inyección periocular (PTA) de 40mg de acetónido de triamcinolona (n=65, 74 ojos) frente a inyección intravítrea (ITA) de 4mg de acetónido de triamcinolona (n= 63, 82 ojos) y frente a implante intravítreo (IDI) de 0,7mg de dexametasona (n=64, 79 ojos) durante 8 semanas.¹²³ Tras la semana 8, en algunos pacientes fueron administradas segundas y terceras inyecciones en diversos momentos. Un número significativo de pacientes cambió de tratamiento, especialmente de triamcinolona periocular a triamcinolona intravítrea (n=24 ojos), lo que hace que los resultados de eficacia no sean fiables después de ese momento. La siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con PTA	Con ITA	Con IDI	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Reducción del Edema macular: porcentaje de mejora del CST (8 semanas)	23%(NI)	39% (NI)	46% (NI)	<u>ITA vs PTA:</u> HR 0,79 IC99,87% (0,65 a 0,96) / p <0,0001. <u>IDI vs PTA:</u> HR 0,69 IC99,87% (0,56 a 0,86) / p <0,0001. <u>IDI vs ITA:</u> HR 0.88; CI 99.87% (0,71 a 1,08) / p= NS	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,c} CRÍTICA
Proporción de pacientes con mejora del 20% en la CST (8 semanas)	41% (0,29 a 0,52)	79% (0,70 a 0,88)	84% (0,74 a 0,94)	<u>ITA vs PTA:</u> DM 39% (0,24 a 0,53) / p<0,0001 <u>IDI vs PTA:</u> DM 44% (0,29 a 0,59) / p<0,0001 <u>IDI vs ITA:</u> DM 5% (-0,09 a 0.19) / p=NS	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,c} CRÍTICA
Proporción de pacientes con resolución del EM (CST<260 μm) (8 semanas)	20% (0,12 a 0,30)	47% (0,34 a 0,60)	61% (0,48 a 0,73)	<u>ITA vs PTA:</u> DM 27% (0,11 a 0,43) / p=0,0005 <u>IDI vs PTA:</u> DM 40% (0,25 a 0,56) / p<0,0001	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,c} CRÍTICA

Desenlaces	Con PTA	Con ITA	Con IDI	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
				<u>IDI vs ITA</u> : DM 13% (-0,04 a 0,30) / p=NS	
Mejora media de la agudeza visual en letras estándar (8 semanas)	4,37(1,86 a 6,89)	9,7(7,26 a 12,13)	9,53(7,01 a 12,05)	<u>ITA vs PTA</u> : DMC 5,32 (1,82 a 8,82) / p=0,003 <u>IDI vs PTA</u> : DMC 5,16 (1,60 a 8,72) / p=0,004 <u>IDI vs ITA</u> : DMC -0.16 (-3,67 a 3,34) / p=NS	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^{a,c} IMPORTANTE
Eventos adversos: Presión intraocular >24mmHg (24 semanas)	-	-	-	<u>ITA vs PTA</u> : 1,83 (0,91 a 3,65) / p=0,09 <u>IDI vs PTA</u> : 2,52 (1,29 a 4,91) / p=0,007 <u>IDI vs ITA</u> : 1,32 (0,72 a 2,43) / p=NS	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{b,c} IMPORTANTE
Eventos adversos totales (24 semanas)	-	-	-	NS	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{b,c} IMPORTANTE
Explicaciones:					
a. Los pacientes no estaban cegados por la naturaleza de la propia intervención. Sin embargo, no se consideró necesario bajar un nivel por tratarse de una medida objetiva.					
b. Los pacientes no estaban cegados por la naturaleza de la propia intervención. Hubo cambios de grupo importantes a partir la semana 8, por lo que se baja un nivel de calidad					
c. Pequeño tamaño de muestra, aunque con muy pocas pérdidas de seguimiento. Se baja un nivel de calidad					
Referencias:					
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. <i>Ophthalmology</i> . 2019;126(2):283-95.					

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que en la práctica clínica se utiliza de forma habitual el IDI más que la ITA dado que esta última opción es *off label* mientras que el implante está autorizado en ficha técnica. El uso de triamcinolona periocular en la práctica clínica diaria es muy poco frecuente y su eficacia es percibida como menor.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Pequeños (ITA vs PTA e IDI vs PTA); Inapreciables (IDI vs ITA:)
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. El efecto adverso más relevante fue la elevación de la PIO en todos los grupos, pero fue mayor en los de IDI e ITA, pero este efecto secundario, en general, es tratable y reversible y no disminuye los efectos beneficiosos de los tratamientos

- **Información adicional:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada moderada.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Favorece a la intervención (ITA vs PTA e IDI vs PTA); No favorece ni a la intervención ni a la comparación (IDI vs ITA)
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia más arriba.

La evidencia muestra que el tratamiento con Triamcinolona IV frente a Triamcinolona periocular, a las 8 semanas:

- Aumenta en mayor medida el porcentaje de mejora del CST (HR 0,79 IC99,87% (0,65 a 0,96)), la proporción de pacientes con mejoría del 20% en la CST (DM 39% (0,24 a 0,53)) y la proporción de pacientes con resolución del EM (CST<260 µm) (DM 27%), por encima del umbral de decisión clínica (Calidad MODERADA).
- Mejora la agudeza visual medida en letras estándar (DMC 5,32 (1,82 a 8,82)), por encima del umbral de decisión clínica (Calidad MODERADA).
- Aumenta el riesgo de sufrir Presión intraocular >24mmHg a las 24 semanas (HR 1,83 (0,91 a 3,65)) (Calidad BAJA).
- No aumenta el riesgo de sufrir EA a las 24 semanas (Calidad BAJA).

La evidencia muestra que el tratamiento con Implante intravítreo de Dexametasona frente a Triamcinolona periocular, a las 8 semanas:

- Aumenta en mayor medida el porcentaje de mejora del CST (HR 0,69 IC99,87% (0,56 a 0,86)), la proporción de pacientes con mejoría del 20% en la CST (DM 44% (0,29 a 0,59)) y la proporción de pacientes con resolución del EM (CST<260 µm) (DM 40%), por encima del umbral de decisión clínica (Calidad MODERADA).
- Mejora la agudeza visual medida en letras estándar (DMC 5,16 (1,60 a 8,72)), por encima del umbral de decisión clínica (Calidad MODERADA).
- Aumenta el riesgo de sufrir Presión intraocular >24mmHg a las 24 semanas (HR 2,52 (1,29 a 4,91)) (Calidad BAJA).
- No aumenta el riesgo de sufrir EA a las 24 semanas (Calidad BAJA).

La evidencia muestra que el tratamiento con Implante intravítreo de Dexametasona frente a Triamcinolona IV, a las 8 semanas:

- No aumenta en mayor medida el porcentaje de mejora del CST, ni la proporción de pacientes con mejoría del 20% en la CST, ni tampoco la proporción de pacientes con resolución del EM (CST<260 µm), por encima del umbral de decisión clínica (Calidad MODERADA).
- No modifica la agudeza visual medida en letras estándar (DMC -0.16 (-3,67 a 3,34)), por encima del umbral de decisión clínica (Calidad MODERADA).
- No aumenta el riesgo de sufrir Presión intraocular >24mmHg a las 24 semanas de forma significativa, aunque podría existir una mayor tendencia (HR 1,32 (0,72 a 2,43)) (Calidad BAJA).
- No aumenta el riesgo de sufrir EA a las 24 semanas (Calidad BAJA).

Consideraciones adicionales:

Diferentes métodos de inyección de triamcinolona: Triamcinolona 20mg, método cánula de inyección subtenoniana vs método Smith & Nozik de inyección subtenoniana vs método inyección del suelo de la órbita.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un ECA que evaluó tres métodos diferentes de administración de triamcinolona 20mg (0,5ml), método cánula de inyección subtenoniana (n=10), método Smith & Nozik de inyección subtenoniana (n=10), y método de inyección del suelo de la órbita (n=10), en pacientes con edema macular cistoide secundario a UI (Venkatesh et al 2008).¹²¹ En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Triamcilona inyección subtenoniana	Con Triamcilona inyección del suelo de la órbita	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Reducción del grosor foveal central en μm (CFT) (semana 12)	<u>Método cánula:</u> Media 167 (NI) μm <u>Método Smith & Nozik:</u> Media 101 (NI) μm	Media 110,7 (NI) μm	NS	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,b} CRÍTICA
Mejora agudeza visual BCVA logMAR (semana 12)	<u>Método cánula:</u> 0,15 (NI) <u>Método Smith & Nozik:</u> 0,14 (NI)	0,19 (NI)	NS	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE
Eventos adversos: Presión intraocular (semana 12)	NI	NI	NS	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE

Explicaciones:
a. No hay información sobre el cegamiento de pacientes, administradores del tratamiento y evaluadores.
b. Tamaño de muestra pequeño, aunque sin pérdidas de seguimiento.

Referencias:
Venkatesh P, Kumar CS, Abbas Z, Garg S. Comparison of the efficacy and safety of different methods of posterior subtenon injection. *Ocular immunology and inflammation*. 2008;16(5):217-23.

- **Consideraciones adicionales:**

c) **¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. No existen diferencias significativas en los diferentes métodos de administración En cuanto al efecto adverso PIO.

- **Información adicional:**

d) **¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja

- **Consideraciones adicionales:**

e) **El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?**

- **Juicio:**
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia más arriba.

La evidencia muestra que no hay diferencias entre estos métodos en términos de Reducción del CFT, Mejora la agudeza visual o riesgo de presión intraocular elevada, a las 12 semanas (Calidad BAJA).

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera no considera que haya diferencia entre los distintos métodos de inyección ocular. Como se ha dicho antes, la elección de la vía de administración a utilizar se debe basar en la que mayor experiencia tenga el profesional especialista.

Triamcinolona en inyección supracoroidea vs sham

b) **¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?**

- **Juicio:** Grandes
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Un ECA multicéntrico (53 centros de 3 países) con un total de 160 pacientes con uveítis de origen variado, evaluó dos dosis de 4mg de acetónido de triamcinolona inyectada en la zona supracoroidea, con 12 semanas de separación entre ambas administraciones (n=96), frente a una inyección simulada sin contenido (n=64), con un seguimiento de las variables de resultado hasta las 24 semanas (Yeh et al 2020).⁵⁶ En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Sham (solo vehículo)	Con Triamcinolona inyección	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Reducción del grosor del subcampo central (CST) en μm (semana 24)	Media 17,9 (NI)	Media 152,6 (NI)	DM 134,7 (NI) más de reducción en el grupo Intervención $p < 0,001$	-	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^a CRÍTICA
Pacientes con resolución del EM: CST < 300 μm (semana 24)	8/64 (12%) 125 por 1000	53/96 (55%) 552 por 1000	427 más por 1000 (de 157 más a 957 más)	RR 4,42 (2,25 a 8,66) $p < 0,001$	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
Agudeza visual: Pacientes con cambio ≥ 15 letras ETDRS (semana 24)	10/64 (15,6%) 156 por 1000	45/96 (46,9%) 469 por 1000	313 más por 1000 (de 99 más a 705 más)	RR 3,00 (1,63 a 5,51)	⊕⊕⊕⊕ ALTA IMPORTANTE
Agudeza visual: Cambio medio en letras ETDRS (semana 24)	Media 3 (NI)	Media 13,8 (NI)	DM 10,8 (NI) letras más de mejora en el grupo intervención $p < 0,001$	-	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^a IMPORTANTE
Eventos adversos					IMPORTANTE
n total de EA oculares (semana 24)	54/64	122/96	RTI 1,5 (1,09 a 2,07) $p < 0,005$	-	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^b
EA relacionados por los investigadores con el tratamiento (semana 24)	8/64 (12,5%) 125 por 1000	29/96 (30,2%) 302 por 1000	177 más por 1000 (de 22 más a 493 más)	RR 2,42 (1,18 a 4,94)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^b
Explicaciones:					
a. No hay información sobre el cegamiento de pacientes, administradores del tratamiento y evaluadores.					
b. Tamaño de muestra pequeño, aunque sin pérdidas de seguimiento.					
Referencias:					
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. <i>Ophthalmology</i> . 2020;127(7):948-55					

- **Consideraciones adicionales:**

Se trata de una vía de administración novedosa, poco utilizada aun en la práctica clínica

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Moderados

- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. Existe un mayor riesgo de eventos adversos en el grupo de tratamiento activo.

- **Información adicional:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada moderada.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con inyección supracoroidea de Triamcinolona frente a inyección simulada (Sham), a las 24 semanas:

- Reduce el grosor del subcampo central (CST) (DM 134,7) (Calidad MODERADA).
- Aumenta la proporción de Pacientes con resolución del EM: CST<300µm (427 más por 1000 (de 157 más a 957 más); RR 4,42 (2,25 a 8,66)) (Calidad BAJA).
- Mejora la Agudeza visual medida como cambio medio en letras ETDRS (DM 10,8). (Calidad MODERADA).
- Aumenta el riesgo de sufrir algún EA ocular (RTI 1,5 (1,09 a 2,07)) (Calidad MODERADA).
- Aumenta el riesgo de sufrir EA relacionados por los investigadores con el tratamiento (177 más por 1000 (de 22 más a 493 más) RR 2,42 (1,18 a 4,94)) (Calidad MODERADA).

El GE considera que, aunque existe un mayor riesgo de efectos indeseables, el balance probablemente favorece la intervención con triamcinolona.

- **Consideraciones adicionales:**

Implante de acetónido de Fluocinolona 0,18mg vs inyección simulada

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:**
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un ECA con 129 pacientes con UP recurrente, que comparó un implante intravítreo de **0,18mg** de FA (n=87) frente a implantación simulada más tratamiento estándar sistémico o tópico (No se describe en los artículos ni en el registro del estudio) (n=42) con un seguimiento hasta 36 meses (Jaffe et al 2019; 2020).^{128, 129} Al inicio 49 y 27 pacientes presentaban EM en cada grupo. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Sham	Con Fluocinolona implante	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Porcentaje de pacientes con resolución del edema macular (12 meses)	13/27 (48%) 481 por 1000	35/49 (71%) 714 por 1000	233 pacientes más por 1000 (de 16 menos a 616 más)	1,48 (0,97 a 2,28) p=NS	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^a CRÍTICA
Porcentaje de pacientes con edema macular (36 meses)	27,3% (NI) (n=42)	13% (NI) (n=87)	DM -14,3% (NI) menos de pacientes con edema en el grupo implante p= NS		⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} CRÍTICA
Proporción de pacientes con recurrencia de uveítis	6 m: 38/42 (90,5%) 12m: 41/42 (97,6%) 36,m: 41/42 (97,6%)	<u>6m</u> : 24/87 (27,6%) <u>12m</u> : 33/87 (37,9%) <u>36m</u> : 57/87 (65,5%)	n= 129	<u>6m</u> : OR 24,94 (8,04 a 77,39) <u>12m</u> : OR 67,09 (8,81 a 511,06)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,c} IMPORTANTE

Desenlaces	Con Sham	Con Fluocinolona implante	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
				36m: OR 21,58 (2,83 a 164,7)	
Proporción pacientes con Treatment-Emergent Adverse Events (12 meses)	93%	80%	NS		⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE
Proporción pacientes con aumento de la PIO			NS		⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE
Proporción pacientes con cataratas (36 mes)	(23,8%)	(73,8%)	500 más por 1000 (de 98 más a 1381 más)	RR 3,10 (1,41 a 6,80)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE
<p>Explicaciones:</p> <p>a. Bajo número de pacientes e IC95% muy amplio que cruza la línea del no efecto.</p> <p>b. IC no informado.</p> <p>c. Evidencia indirecta, solo parte de la población era EMU.</p> <p>Referencias:</p> <p>Jaffe, G. J., Foster, S., Pavesio, C., Paggiarino, D., & Riedel, G. E. Effect of an Injectable Fluocinolone Acetonide Insert on Recurrence Rates in Noninfectious Uveitis Affecting the Posterior Segment: 12-Month Results. <i>Ophthalmology</i>. 2018;126 (4). doi:10.1016/j.ophtha.2018.10.033</p> <p>Jaffe, G. J., & Pavesio, C. Effect of an Fluocinolone Acetonide Insert on Recurrence Rates in Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis: 3-Year Results. <i>Ophthalmology</i>. 2020; 127(10). doi:10.1016/j.ophtha.2020.04</p>					

De nuevo destacar que solo la mitad de los pacientes tenían EMU.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera, además, que en la práctica clínica la FA en implante es eficaz y está indicada en personas con EMU tanto en mejorar la AV como en mejoría de CMT

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. No existen diferencias significativas entre los grupos en la proporción de EA generales ni de pacientes con aumento de la PIO, pero sí en la proporción de pacientes que desarrollan cataratas a los 36 meses.

- **Información adicional:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:**
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada moderada a los 12 meses y baja a los 36 meses.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia más arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con implante de FA frente a inyección simulada (Sham):

- Podría aumentar el porcentaje de pacientes con resolución del edema macular (233 pacientes más por 1000 (de 16 menos a 616 más); RR 1,48) a los 12 meses (Calidad MODERADA).
- Podría disminuir el Porcentaje de pacientes con edema macular (14% menos) a los 36 meses (Calidad BAJA).
- Disminuye el riesgo de sufrir recidivas de uveítis. (Calidad BAJA).
- No aumenta el riesgo de eventos adversos derivados el tratamiento en general ni de sufrir aumento de la PIO. (Calidad BAJA).
- Aumenta el riesgo de sufrir cataratas (500 más por 1000 (de 98 más a 1381 más); RR 3,10 (1,41 a 6,80). (Calidad BAJA).

- **Consideraciones adicionales:**

--

f) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sean importantes.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con uveítis otorgan a los diferentes desenlaces.

- **Información adicional:**

El GAG, en base a su propio criterio, considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:**
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados.

- **Consideraciones adicionales:**

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Reducido
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

El GE, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad en el acceso a los tratamientos con corticoides en sus diferentes formas de administración.

Los implantes de corticoides están aprobados y, aunque utilizar otros corticoides intraoculares que están fuera de indicación no sea habitual, es posible usarlos.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Probablemente sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que la mayoría de las terapias de corticoides no presentan barreras a la implementación. Los implantes de corticoides están aprobados para su uso en EMU y, aunque utilizar otros corticoides intraoculares que están fuera de indicación no sea habitual, es posible usarlos.

No es el caso del uso de Bevacizumab intravítreo y la FA en implante de 0,59, este último por no comercializarse a esa dosis en España y los posibles problemas de seguridad de la dosis.

- m) **Otras consideraciones**

- **Consideraciones de subgrupos:**

- Se debe tener precaución especial con los efectos adversos de los corticoides intravítreos (catarata y aumento de PIO) sobre todo en pacientes con glaucoma.

- En pacientes jóvenes fágicos se debe valorar el riesgo de catarata con la administración intravítrea de triamcinolona, dexametasona y fluocinolona.

- Los pacientes con elevación de la PIO o con glaucoma establecido que sean candidatos a implantes de corticoides o inyecciones perioculares, tienen que ser bien estudiados y utilizar el tratamiento de forma individualizada. Además, requieren un seguimiento muy continuado.

- Los pacientes con comorbilidad (HTA, diabetes, dislipemia, osteoporosis...) deben seguir una monitorización analítica y de tratamiento si requieren corticoides sistémicos.

- **Monitorización y evaluación**

En pacientes donde se indiquen corticoides intravítreos se debe monitorizar la tensión ocular y si aumenta se debe pautar tratamiento antihipertensivo.

Si se utilizan corticoides sistémicos en dosis medias/altas el GE considera necesario realizar valoración general del paciente considerando patologías y fármacos concomitantes y monitorización periódica con analíticas de sangre (hemograma, bioquímica completa) para vigilar los efectos secundarios.

- **Prioridades de investigación**

El GE considera que sería recomendable realizar estudios aleatorizados multicéntricos a largo plazo, que incluyan más pacientes en la comparación de los implantes intravítreos y en la comparación de corticoides sistémicos con tratamiento local con corticoides.

De la evidencia a la decisión: Inhibidores de la Anhidrasa carbónica, Edema macular uveítico.

- a) **¿Es prioritario este problema?**

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

Acetazolamida oral vs placebo:

- b) **¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?**

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificaron 3 ECA con diseño cruzado (n=112), En todos ellos se administró a cada grupo 4 semanas de acetazolamida oral o placebo y, tras 4 semanas de lavado, el comprimido contrario durante otras 4 semanas (Farber et al 1994; Whitcup et al 1996; Lashay et al 2003).¹³²⁻¹³⁴ Las dosis administradas variaron entre 500mg (Farber 1994) y 1000mg (Whitcup et al 1996) diarios. Un metaanálisis (Karim et al 2013) analiza dos de estos estudios de forma conjunta para la variable agudeza visual (n=67 en cada grupo).¹³⁵ Un ECA (n=55) evaluó la proporción de pacientes que empeoraron en al menos 2 líneas Snellen (Lashay et al 2003).¹³⁴ En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Placebo	Con Acetazolamida	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Mejor agudeza visual corregida, logMar (seguimiento: 4 semanas) 2 ECA (n= 134)	NI	NI	DM -0,01 (-0,17 a 0,15) p= 0,91		⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE
Mejor agudeza visual corregida, logMar (seguimiento: 12 semanas) 1 ECA (n=55)	NI	NI	DM: NI NS		⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,b} CRÍTICA
n de pacientes que mejoran en al menos 2 líneas Snellen (12 semanas) 1 ECA (n=55)	8/28 (28%) 280 por 1000	13/27(48%) 480 por 1000	20 más por 1000 (47 menos a 675 más)	RR 1,69 (0,83 a 3,41) p=NS	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,c} CRÍTICA
n de pacientes que empeoran en al menos 2 líneas Snellen (12 semanas) 1 ECA (n=55)	11/28 (39%) 393 más por 1000	3/27 (11%) 111 más por 1000 (-1 a 230)	282 menos por 1000 (de 358 menos a 37 menos)	RR 0,28 (0,09 a 0,91); p<0,05	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,d} CRÍTICA
Pacientes con al menos 1 evento adverso 1 ECA (n=37)	5/37 (13'5%) 135 más por 1000	34/37 (92%) 920 más por 1000	785 más por 1000 (640 más a 920 más)	RR 6,80 (2,99 a 15,45) p<0,05	⊕⊕⊕⊕ MODERADA ^a CRÍTICA
EA más frecuentes					
Parestesias	2	25			
Fatiga	2	10			
Apetito alterado	0	8			
Nausea	0	5			
Diarrea	0	4			
Poliuria	1	4			
Dolor articular/artralgias	1	4			
Somnolencia	0	2			
Dolor de cabeza	2	2			
Explicaciones:					
a. No se aporta información sobre la mayoría de los dominios en ambos estudios.					
b. Se informa de esta medida de resultado de manera agregada entre dos ECA identificados según el metaanálisis llevado a cabo en Karim et al 2013.					
c. Pequeño tamaño de muestra, se detectó un muy amplio IC95% que cruza la línea del no efecto.					
d. Pequeño tamaño de muestra, se detectó un muy amplio IC95% que cruza la línea de significación clínica.					
Referencias:					
Farber MD, Lam S, Tessler HH, Jennings TJ, Cross A, Rusin MM. Reduction of macular oedema by acetazolamide in patients with chronic iridocyclitis: a randomised prospective crossover study. The British journal of ophthalmology. 1994;78(1):4-7.					

Desenlaces	Con Placebo	Con Acetazolamida	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<p>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. <i>Ophthalmology</i>. 1996;103(7):1054-62; discussion 62-3.</p> <p>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. <i>Eye (London, England)</i>. 2003;17(6):762-6.</p> <p>Karim R, Sykakis E, Lightman S, Fraser-Bell S. Interventions for the treatment of uveitic macular edema: a systematic review and meta-analysis. <i>Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)</i>. 2013;7:1109-44.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que en la práctica clínica diaria la acetazolamida tiene poco efecto para tratar el EMU. Hay que destacar que la medida de desenlace utilizada para evaluar los estudios (AV) es poco crítica para valorar mejoría y en ningún estudio se mide el grosor de la mácula con OCT que sería la técnica adecuada.

c) **¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que en la práctica clínica la acetazolamida tiene pocos efectos indeseables que son menores con el uso concomitante de suplementos de potasio y desaparecen al suspender la medicación.

d) **¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada baja

e) **El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?**

- **Juicio:** No favorece ni a la intervención ni a la comparación
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con acetazolamida frente a placebo:

- No produce mejoría de la AV pudiendo tener un efecto protector. Aumenta el riesgo de sufrir efectos adversos (785 más por 1000) pero son esperables y reversibles (calidad: BAJA).

- **Consideraciones adicionales:**

Algunos de los problemas de uso son sus efectos secundarios a nivel sistémico y que tienen un efecto corto en el tiempo y en muchas ocasiones al suspenderlos el edema reaparece.

Para el uso de un fármaco sistémico como la acetazolamida hay que hacer una valoración global del paciente para evitar efectos secundarios (pacientes con alteraciones nefrológicas o que usen otros fármacos que puedan interaccionar)

--

f) **¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?**

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sean importantes.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con uveítis otorgan a los diferentes desenlaces.

- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio, considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** Costes y reducción de costes insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que la acetazolamida es un fármaco barato y está financiado en España.

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Reducido
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

El GE, en base a su propio criterio, considera que no hay problemas de equidad en la intervención, es muy accesible a cualquier especialista por lo que no generaría inequidad entre los pacientes.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Probablemente sí
- **Evidencia procedente de la investigación:** No hay evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que es probable que no haya problemas de aceptabilidad en el tratamiento con acetazolamida, teniendo siempre en cuenta una valoración global del paciente.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:** No hay evidencia disponible.
- **Consideraciones adicionales:**

La acetazolamida es un fármaco disponible en España y es utilizada en muchos centros para el tratamiento del EMU

m) Otras consideraciones

- **Consideraciones de subgrupos:**

El uso de acetazolamida debe realizarse con monitorización estricta analítica, sobre todo de iones, en pacientes con patologías nefrológicas.

- **Monitorización y evaluación**

Los pacientes tratados con acetazolamida deben tener una valoración general y considerar patologías asociadas (renales, de iones) y uso de fármacos concomitantes. Si el uso es prolongado, se realizará monitorización analítica con parámetros de función renal e iones.

- **Prioridades de investigación**

Sería necesario realizar estudios comparativos de acetazolamida frente a corticoides u otros fármacos que hayan demostrado efectividad en reducir el EMU utilizando medidas de desenlace adecuadas, grosor macular medido por OCT.

De la evidencia a la decisión: Inmunomoduladores sintéticos convencionales, Edema macular uveítico.

a) ¿Es prioritario este problema?

- Juicio: Sí
- Evidencia procedente de la investigación:

Hay muchos trabajos sobre el uso de inmunosupresores en el tratamiento de la uveítis, pero hasta hace relativamente pocos años la medición del EMU era de forma indirecta y los resultados difíciles de interpretar. Hay estudios con distintos inmunosupresores tanto sistémicos como intravítreos, en el tratamiento del EMU (Taylor et al 2009; Neri et al 2008; Doycheva et al 2012),¹³⁶⁻¹³⁸ pero pocos ECA comparativos.

Es de gran interés conocer cuál es el inmunosupresor más efectivo en el tratamiento de este proceso.

Metotrexato

Metotrexato vs Interferón

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio: Moderados
- Evidencia procedente de la investigación:

En la revisión de la literatura se ha identificado un ECA con 19 personas con UI; 9 tratados con interferón beta subcutáneo (22µg y luego 44µg, 3 veces/semana durante 2 semanas y 3 veces/semanas hasta final, respectivamente) y 8 con Metotrexato subcutáneo (1 vez/semana) durante 3 meses (Mackensen et al 2013).¹³⁹ Un paciente en el grupo interferón y 4 en el grupo metotrexato tenían esclerosis múltiple. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con interferón	Con Metotrexato	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Reducción del grosor macular µm (CMT)	Media -206 (-41 a -416) p=0,0039	Media 47 (108 a -28) p=0,078	DM 256µm µm de mayor reducción a favor del grupo Interferón (NI) (p<0,0001)	-	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} CRÍTICA
Pacientes con mejora del Edema macular	9/9 (100%)	2/8 (25%)	750 más cada 1000 (de 50 más a 3070 más)	RR 4,00 (1,20 a 13,28) p=0,0023	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} CRÍTICA
Mejoría de la BCVA (logMAR y EDTRS)	Media 0,31 logMAR; IC95% [-0,02 a -0,96] p=0,0039 Media 15,6 letras	Media 0,09 logMAR (0,12 a -0,38); p=NS Media 4,7 letras	DM (logMAR) 0,22 a favor del grupo interferón (NI) (p=0,0435) DM (EDTRS): 10,9 letras mejor en grupo Interferón (NI) (p=0,0435)		⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE
Calidad de vida relacionada con la salud (SF-36)	Media post 80±19	Media post 62±25	DM 18 puntos a favor del grupo interferón (-40,79 a 4,79) NS		⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA ^{b,c} IMPORTANTE
Eventos adversos					IMPORTANTE

Desenlaces	Con interferón	Con Metotrexato	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
EA totales	48/9	27/8	NI	NI	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,b}
EA Serios (no retirada del estudio)	1/9	0/8			
Síntomas gripales	22	1			
Infecciones	2	4			
Reacciones en el lugar de inyección	8	4			
Nausea	2	5			
Cansancio	1	3			
Aumento de la actividad de la uveítis	0	5			
Aumento del test de función hepática	1	1			
Tromboflebitis	1	0			
Otros (calambres, gingivitis, mareo, pérdida pelo, diarrea, dolor estómago, pérdida de peso)	10	5			

Explicaciones:

a. No se aporta información sobre la mayoría de los dominios. No obstante, se baja solamente un nivel de calidad por tratarse de una medida de resultado objetiva.

b. IC grandes en las DM pre-post de ambos grupos. Muestra muy pequeña.

c. No se aporta información sobre la mayoría de los dominios. Se bajan dos niveles de calidad por tratarse de una medida de resultado subjetiva autoinformada.

Referencias:

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. American journal of ophthalmology. 2013;156(3):478-86.e1.

- **Consideraciones adicionales:**

Metotrexato e Interferón son fármacos que se utilizan en el tratamiento de la uveítis, aunque ninguno de los dos tenga indicación de uso para esta patología. No hay estudios que demuestren que el MTX sistémico disminuye el EMU. Pero, algunos estudios fuera del cuerpo de evidencia evaluado, indican que el MTX intraocular podría disminuir el EMU (Taylor et al 2009).¹⁶⁵

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Pequeños.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. El GE considera que, aunque los efectos secundarios son más frecuentes en el grupo de Interferón, en la mayoría de los casos son transitorios, no requieren suspensión de la medicación y no afectan de manera significativa a los efectos deseables.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada Baja.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Está a favor de interferón frente a MTX
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que, en el seguimiento a 3 meses:

- El interferón es efectivo en la reducción del grosor macular con mejoría en el 100% de los pacientes y no lo es el Metotrexato, con diferencias en la comparación (DM 256µm µm de mayor reducción a favor del grupo Interferón) (calidad: BAJA)
- El interferón mejora la AV de forma significativa y no la mejora el Metotrexato (DM (logMAR) 22 a favor del grupo interferón (NI) (p=0,0435)) (calidad: BAJA)
- El interferón no mejora la calidad de vida por encima del metotrexato (calidad: MUY BAJA)
- El interferón aumenta el riesgo de efectos adversos no serios, pero no disminuye los efectos deseables (calidad: BAJA)

- **Consideraciones adicionales:**

Metotrexato vs. Micofenolato mofetil

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un único ECA que incluyó 80 personas con uveítis de etiología variada, tratadas con 25mg semanales de Metotrexato (n= 41) o con 1g/2 veces al día de micofenolato mofetil (n=39) durante 6 meses (Rathinam et al 2014).⁶⁵ De estos, un 40% presentaba EMU al inicio (n= 22 y n=13, respectivamente), las variables de eficacia muestran resultados en este subgrupo de pacientes, pero en el caso de los efectos adversos corresponden a la muestra completa. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Metotrexato	Con Micofenolato	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia (GRADE)
Resolución del edema macular	17/22 (77,3%)	7/13 (54%)	234 más por 1000 (de 93 más a 803 más)	RR 1,44 (0,83 a 2,49)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b,c} CRÍTICA
Pacientes con al menos 1 evento adverso	33/41 (80%)	32/39 (82%)	16 menos por 1000 (de 168 menos a 172 más)	RR 0,98 (0,79 a 1,21)	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,d} IMPORTANTE

Explicaciones:

- Pacientes y administradores del tratamiento no cegados.
- No es posible saber si el efecto de aleatorización se mantiene en la submuestra de pacientes con edema macular al inicio del estudio.
- Tamaño de muestra pequeño. Se detectó un amplio IC95% que cruza la línea del no efecto.
- Solo el 40% de los pacientes en esta variable de resultado presentaba edema macular al inicio del estudio. sin embargo, no se considera que este hecho suponga evidencia indirecta para la seguridad.

Referencias:

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(10):1863-70.

- **Consideraciones adicionales:**

Micofenolato es un fármaco usado en el tratamiento de la uveítis autoinmune con EMU. Algunos estudios de series de pacientes se objetiva mejoría EMU medido por OCT en el 50% de los pacientes, pero la mejoría no es a largo plazo (Doycheva et al 2012).¹³⁸

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. Los efectos adversos son elevados en ambos grupos, pero son leves y son conocidos. No hubo suspensión de medicación por este motivo.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada Muy Baja:

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No favorece ni a la intervención ni a la comparación / No se sabe.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que Metotrexato frente a micofenolato mofetil en el seguimiento a 6 meses:

- No muestra diferencias en la resolución del EMU entre las intervenciones (RR 1,44 (0,83 a 2,49) (calidad: MUY BAJA).

- No muestra diferencias en cuanto a efectos adversos entre las intervenciones (calidad: BAJA)-

El GE considera que los resultados podrían indicar similitud entre los tratamientos, pero que, sin embargo, no es posible extraer conclusiones basadas en el balance de efectos procedente de un único estudio con una calidad muy baja.

- **Consideraciones adicionales:**

Ciclosporina

Ciclosporina A vs Ciclosporina G

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

En la revisión de la literatura se ha identificado un ECA con 32 personas cuya mayoría tenía EM al inicio, aunque no especifica el número exacto (Nussenblatt et al 1993).¹⁴⁰ Fueron evaluadas durante 16 semanas con un diseño de comparación de diferentes dosis, asignando aleatoriamente 4 pacientes a recibir 2,5mg diarios de ciclosporina A diluida en zumo, otros 4 pacientes la misma dosis y vía de ciclosporina G, y así sucesivamente en dosis de 5, 7,5 y 10mg diarios de cada fármaco. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Ciclosporina A	Con Ciclosporina G	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia (GRADE)
Resolución del edema macular			NS	NI	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA CRÍTICA

Desenlaces	Con Ciclosporina A	Con Ciclosporina G	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia (GRADE)
Agudeza visual			NS	NI	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA IMPORTANTE
Pacientes con al menos 1 evento adverso	1/16 (6%)	1/16 (6%)	0 más por 1000	RR 1 (0,07 a 14,64)	⊕⊕⊕⊕ BAJA IMPORTANTE

Explicaciones:

a. No se aporta información sobre la mayoría de los dominios. Escasa información sobre instrumentos de medida y datos cuantitativos de resultado.

b. Muestra muy pequeña.

c. Se baja solamente un nivel por entenderse que el riesgo de sesgo no afecta igual a la seguridad.

Referencias:

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. American journal of ophthalmology. 1993;115(5):583-91.

No hay diferencias en la variable crítica entre los fármacos. El GE quiere destacar que es un estudio en donde todavía no existía el OCT como método de medida del EMU.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE quiere comentar que en España sólo está comercializada la ciclosporina A.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. Los efectos adversos son similares en ambos grupos y son conocidos. Solo hay dos pacientes que tienen que suspender medicación, uno en cada grupo.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:**
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada Muy Baja:

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No favorece ni a la intervención ni a la comparación / No se sabe.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que en la comparación de Ciclosporina A vs Ciclosporina G, en el seguimiento a 16 semanas:

- No hay diferencias en la mejoría del EMU ni de la AV entre las intervenciones (calidad: MUY BAJA).
- No hay diferencia en los efectos adversos. (calidad: BAJA)

El GE considera que no es posible extraer conclusiones basadas en el balance de efectos procedente de un único estudio con una calidad muy baja.

- **Consideraciones adicionales:**

Calidad de evidencia muy baja y la técnica para medir el EMU no es la adecuada en el momento actual.

Sirolimus

Sirolimus intravítreo 440 µg vs .44 µg

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se han identificado dos ECA informado conjuntamente en un mismo artículo (Merril et al 2020: Sakura I y II).⁸¹ en los que se comparan inyecciones intravítreas de 3 dosis diferentes de sirolimus (880 µg vs 440 µg vs 44 µg; los autores se refieren a la dosis de 44 µg como dosis baja de control activo) recibidos en los días 1, 60 y 120 y evaluados a los 5 meses, en pacientes con uveítis del segmento posterior. El protocolo original del estudio fue modificado dado que no se encontraron beneficios superiores a la dosis de 440 µg en la dosis de 880 µg, por lo que en el segundo estudio se suprimió la dosis mayor para evitar exponer a los pacientes a riesgos innecesarios. Solamente un 32,7% en el grupo que recibió 440 µg de sirolimus intravítreo (n=68) y un 31,3% del grupo que recibió el control activo de 44µg (n=65) tenían EM en la línea base del estudio (CRT ≥300 mm). En la siguiente tabla se resumen los resultados de la comparación de la dosis de 440 µg frente al control activo (dosis 44 µg) por desenlace:

Desenlaces	Con Sirolimus intravítrea 44 µg	Con Sirolimus intravítrea 440 µg	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia (GRADE)
Reducción del grosor de la retina central en µm (CFT)	Media -12,4 (36,8)	Media -20,4 (41,5)	DM 8 µm más de reducción en el grupo 400 µg (de -22,63 a 6,63) p=NS	-	⊕⊕⊕⊕ MODERADA ^a CRÍTICA
Eventos adversos oculares serios	33/205 (16,1%)	29/207 (14%)	21 más por 1000 (de 38 menos a 115 más)	RR 1,5 (0,73 a 1,82)	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE

Explicaciones

- a. El análisis de la submuestra de pacientes con EM al inicio del estudio podría no conservar la comparabilidad entre los grupos proveniente de la aleatorización. Se hizo análisis ITT. Solo se baja un nivel de calidad.
 b. Solo el 32% de los pacientes en esta variable de resultado presentaba edema macular al inicio del estudio. Se ha considerado penalizar en un nivel de calidad

Referencias:

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(10):1405-15.

- **Consideraciones adicionales:** Fármacos no comercializados en nuestro entorno.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. Efectos adversos locales, diferencias inapreciables entre grupos.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No favorece ni a la intervención ni a la comparación
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el sirolimus intravítreo 440 µg frente a control activo de sirolimus 44 µg:

- No presenta diferencias en la disminución del grosor macular entre la intervención y el control activo (DM 8 μm más de reducción en el grupo de dosis 440 μg (-22,63 a 6,63) (calidad: MODERADA)
 - No hay diferencia en los efectos adversos (RR 1,5 (0,73 a 1,82)) (calidad: BAJA)
- El GE considera no hay diferencias entre la dosis de tratamiento de sirolimus y la de control activo, y que, por tanto, no es efectivo en la reducción del EMU.

- **Consideraciones adicionales:**

--

f) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importantes
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se han identificado estudios que informen del valor que las personas con uveítis otorgan a los diferentes desenlaces.

- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

El GE consideró los siguientes desenlaces según su importancia para la toma de decisiones:

- Reducción del grosor foveal medido por OCT (Crítica)
- Reducción de recidivas (Crítica)
- Agudeza visual (Importante)
- PROs; mejora de la actividad, capacidad visual, instrumentos de CVRS genéricos y específicos de oftalmología (Importante).
- Eventos adversos y toxicidad al fármaco (Importante).

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:**
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera el interferón es un fármaco de coste alto.

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente sin impacto.
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que en general no hay inequidad en el uso de estos fármacos ya que están disponibles y se usan de forma habitual.

Sin embargo, considera que puede haber problemas de equidad en la intervención con interferón por su dificultad de acceso al ser de uso hospitalario restringido.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Variable

- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que es aceptable el uso de algunos de los fármacos revisados como el Metotrexato, el Micofenolato, la Ciclosporina A y el INFB y de hecho se utilizan en práctica clínica diaria, aunque algunos no estén aprobados en ficha técnica

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Variable
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

El uso de Sirolimus intravítreo y de Ciclosporina G en el momento actual no es factible ya que estos fármacos no están comercializados. El interferón que es un fármaco de alto coste y que requiere aprobación hospitalaria lo que puede complicar su uso.

m) Otras consideraciones

- **Consideraciones de subgrupos:**
- **Monitorización y evaluación**

Si se utilizan Inmunosupresores sintéticos vía sistémica como, Metotrexato, Micofenolato o Ciclosporina (o interferón, aunque se trate de un inmunomodulador biológico), el GE considera necesario realizar 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.

- **Prioridades de investigación**

Es necesario realizar ensayos clínicos con distintos inmunomoduladores en comparación utilizando medidas de desenlace adecuadas como grosor macular medido por OCT, para valorar si hay algún inmunosupresor que tenga acción en este cuadro inflamatorio.

De la evidencia a la decisión: AINE, Edema macular uveítico.

a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Entre los tratamientos utilizados se encuentran los AINEs tópicos, los AINEs intravítreos y los corticoides intravítreos. Los corticoides son la primera línea de tratamiento para el EMU (Massa et al 2019).¹⁶⁶ Los AINEs tópicos se usan predominantemente en casos leves o junto a corticoides (Koronis et al 2019).¹¹⁶ Entre los AINEs tópicos se ha utilizado la indometacina al 0,5% y el nepafenaco al 0,1% (Petrushkin et al 2018).³⁰ En cuanto a los AINEs intravítreos no se utilizan en la práctica clínica.

Los corticoides intravítreos se consideran eficaces para controlar el EMU especialmente en casos unilaterales (Shin et al 2015; Kok et al 2005)^{122, 127}, la triamcinolona intravítrea es más efectiva que la periocular, aunque asocia más efectos adversos (Roesel et al 2009, Cunningham et al 2008).

- **Consideraciones adicionales:**

AINE en gota (indometacina) vs Placebo:

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un solo ECA con 43 participantes (68 ojos) que comparó indometacina 0,5% diaria en gota frente a placebo (solo vehículo), en pacientes con EM secundario a UI de origen sarcoides, UA relacionada

con el HLA B27p y vasculitis retiniana, principalmente (Allegrì et al 2014) durante 6 meses.¹⁴¹ En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Placebo	Con Indometacina	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Grosor foveal CFT a los 6 meses (µm)	Media del cambio 19,40 (NI)	Media del cambio -166 (NI)	DM -185,40 (NI) menos CFT en el grupo Indometacina p<0,001	-	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^a CRÍTICA
Agudeza visual BCVA (escala decimal Sloan)	Cambio medio: 0,03 (NI)	Cambio medio: 0,16 (NI)	DM 0,13 (NI) puntos más de BCVA en el grupo Indometacina p= NI	-	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE
Pacientes con algún evento adverso	1,5/23 65 por 1000	0,5/23 22 por 1000	43 más por 1000 (de 19 menos a 1497 más)	RR: 3,00 (0,13 a 69,87); p=NS	⊕⊕⊕⊖ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE
Otros resultados no incluidos en el perfil de evidencia	Solo 1 caso de picazón durante la instilación en el grupo intervención.				
<p>Explicaciones:</p> <p>a. No se aporta información sobre la mayoría de los dominios. Pérdidas totales superiores al 20%, además no hacen análisis por intención de tratar.</p> <p>b. Se detectó un amplio IC95% que cruza la línea del no efecto.</p> <p>Referencias:</p> <p>Allegrì 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. Investigative ophthalmology & visual science. 2014;55(3):1463-70.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que en la práctica clínica diaria los AINEs tópicos tienen poca potencia para tratar el EMU y no se suelen utilizar. No obstante, en el ECA identificado la indometacina sí consigue disminuir el CMT frente a placebo.

El AINE tópico indometacina no está disponible en España, por tanto, no es posible en el momento presente usar esta opción. Sin embargo, el GE considera que se puede usar nepafenaco que está disponible y se utiliza en la práctica clínica para edemas leves.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. El GE considera que no existen diferencias significativas entre AINE en gota y placebo.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada Baja

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con indometacina produce:

- Una disminución significativa del CMT frente a placebo (DM -185,40 μm) (Calidad BAJA).
- No produce mejoría en la AV (Calidad BAJA).
- La indometacina es segura en comparación con placebo (Calidad BAJA).

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera en base a su propio criterio, que en la práctica clínica el AINE tópico es muy seguro, con poca frecuencia de efectos adversos muy leves.

Inyección intravítrea de AINE (diclofenaco) vs inyección de triamcinolona:

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un único ECA con bajo número de pacientes incluido que evaluó una única inyección intravítrea de 500 μg de diclofenaco (n=8) frente a igual pauta de 2mg de acetónido de triamcinolona (n=7), en una muestra donde la causa subyacente del EM era en un 80% UI no granulomatosa (Soheilian et al 2013).¹²⁴ En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Triamcinolona	Con diclofenaco	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Grosor foveal CMT en μm (3 meses)	Media del cambio -307 (308,9)	Media del cambio -49 (191,6)	DM: 258 (-34,26 a 550,26) μm menos de grosor en el grupo Triamcinolona; p= NS	-	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^a CRÍTICA
Agudeza visual BCVA logMAR (3 meses) cambio medio	Media del cambio 0,12 (0,69)	Media del cambio -0,02 (0,45)	DM 0,14 (-0,5 a 0,78) logMAR más en el grupo Triamcinolona p= NS	-	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^a IMPORTANTE
Eventos adversos	- No hubo casos en ningún grupo de PIO $\geq 21\text{mmHg}$, activación de uveítis, endoftalmítis o hemorragia vítrea. - Hubo 1 caso en cada grupo de Opacidad capsular posterior - Hubo 1 caso en el grupo Triamcinolona de Esclerosis nuclear				⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE

Explicaciones:

a. Pequeño tamaño de muestra, IC95% amplio que cruza la línea del no efecto.

b. Pequeño tamaño de muestra

Referencias:

Soheilian M, Eskandari A, Ramezani A, Rabbanikhah Z, Soheilian R. A pilot study of intravitreal diclofenac versus intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema. *Ocular immunology and inflammation*. 2013;21(2):124-9.

- **Consideraciones adicionales:**

El diclofenaco intravítreo no se utiliza en la práctica clínica diaria.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- **Consideraciones adicionales:**
- d) **¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**
- **Juicio:** Muy baja
 - **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- e) **El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?**
- **Juicio:** No favorece ni a la intervención ni a la comparación
 - **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el diclofenaco y la triamcinolona intravítreos:

- No presentan diferencias en la disminución del CMT ni en la mejora de la AV (Calidad MUY BAJA).
- Los efectos adversos son similares entre los 2 fármacos y esperables (Calidad BAJA).

- **Consideraciones adicionales:**

El GE en base a su propio criterio, considera que los tratamientos intravítreos podrían provocar un mayor riesgo de sufrir eventos adversos tales como catarata y elevación de PIO que los tratamientos tópicos en general y los AINE particularmente dado que tienen un buen perfil de seguridad.

--

- f) **¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?**
- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sean importantes.
 - **Evidencia procedente de la investigación:**

No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con uveítis otorgan a los diferentes desenlaces.

- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

El GE consideró los siguientes desenlaces según su importancia para la toma de decisiones:

- Reducción del grosor foveal medido por OCT (Crítica)
- Reducción de recidivas (Crítica)
- Agudeza visual (Importante)
- PROs; mejora de la actividad, capacidad visual, instrumentos de CVRS genéricos y específicos de oftalmología (Importante).
- Eventos adversos y toxicidad al fármaco (Importante).

- g) **¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?**
- **Juicio:**
 - **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que los AINEs utilizados (indometacina y diclofenaco) son fármacos baratos.

- h) **¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?**
- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
 - **Evidencia procedente de la investigación:**
 - **Consideraciones adicionales:**
- i) **El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?**
- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones
 - **Evidencia procedente de la investigación:**
 - **Consideraciones adicionales:**

- j) **¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?**

- **Juicio:** Reducido
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

El GE, en base a su propio criterio, considera que no hay problemas de equidad en las intervenciones con AINE evaluadas, dado que son muy accesibles a cualquier especialista por lo que no generarían inequidad entre los pacientes. Sin embargo, el coste, aunque es relativamente bajo, al tener que ser asumido por el paciente íntegramente, puede suponer un problema de equidad para aquellas personas con menor nivel económico.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Probablemente sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que es probable que no 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 que el tratamiento tópico y se debe tener cierta experiencia para administrar la inyección.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

Los AINEs analizados no están disponibles/indicados en España. Los AINE usados en práctica clínica habitual (nepafenaco) pueden presentar problemas de implementación al tener que ser su coste asumido en su totalidad por el paciente.

m) Otras consideraciones

- **Consideraciones de subgrupos:**
- **Monitorización y evaluación:**
- **Prioridades de investigación:**

De la evidencia a la decisión: Inmunomoduladores biológicos, Edema macular uveítico.

f) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Los fármacos biológicos son tratamientos que se emplean en uveítis y EMU refractario (Fardeau et al 2016).¹⁴² La interleucina-6 juega un papel importante en las UP, es por esto que como estrategias terapéuticas para la inflamación en estas uveítis se han utilizado tanto sarilumab como tocilizumab que mejoran el EMU (Deuter et al 2017, Mesquida et al 2018, Calvo-Rio et al 2017) ¹⁴³⁻¹⁴⁵

Rituximab no dispone de ECA pero sí que en pequeñas series de casos ha mostrado beneficio en el tratamiento del EMU sobre todo en uveítis por Behçet (Davatchi 2010).¹⁴⁷ La terapia citotóxica con ciclofosfamida y azatioprina no dispone de ensayos controlados que valoren su eficacia específicamente en el EMU, pero parece que son eficaces en su tratamiento (Sacconi 2019).¹⁴⁶ En cuanto al interferón alfa subcutáneo es una opción efectiva para el tratamiento del EMU (Deuter et al 2006,2009, Butler et al 2012, Bodaghi et al 2007).¹⁴⁸⁻¹⁵¹ También es eficaz en uveítis asociadas a Behçet (Bielefeld et al 2016).¹⁶⁷

Bevacizumab

Inyección intravítrea de Triamcinolona vs inyección intravítrea de Bevacizumab

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificaron dos ECA que examinaron la eficacia y seguridad de esta comparación en pacientes donde la causa del EMU era variada (UI, pars planitis, UA y Behçet, mayoritariamente (Soheilian et al 2010; Rahimi et al 2012);^{125, 126} las diferencias entre los estudios en la dosis de triamcinolona administrada, la repetición de inyecciones y la manera de informar las variables no permitieron realizar análisis conjunto de los resultados. Un ECA comparó 1,25 mg de bevacizumab (n=16 ojos) frente a 2 mg de acetónido de triamcinolona (n=15 ojos), ambos administrados mediante inyección intravítrea, con un seguimiento de 9 meses. En los pacientes sin mejora en el EM se administró una segunda y tercera inyección en las semanas 12 y 24 del estudio (Soheilian et al 2010).¹⁰² Otro ECA comparó también 1,25mg de bevacizumab (n=31 ojos) frente a una dosis mayor al anterior estudio, 4mg, de acetónido de triamcinolona (n=29 ojos), con un seguimiento de 6 meses y con reinyección en los pacientes sin mejora en el EM en las semanas 4 y 12 del estudio (Rahimi et al 2012).¹⁰³ En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace de ambos estudios:

Desenlaces	Con Triamcinolona inyección intravítrea	Con Bevacizumab inyección intravítrea	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Reducción del grosor macular central en μm (CMT)	-	-	Tanto el estudio de Soheilian et al como Rahimi et. al indican diferencias no significativas entre tratamientos a los 3, 6, y en caso de de Soheilian et al también a 9 meses.		⊕⊕⊖⊖ BAJA ^{a,b} CRÍTICA
Agudeza visual BCVA logMAR	-	-	Tanto el estudio de Soheilian et. al como Rahimi et. al indican diferencias no significativas entre los tratamientos a los 3, 6, y en caso de de Soheilian et. al también a 9 meses.		⊕⊕⊖⊖ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE
Eventos adversos					IMPORTANTE
Presión intraocular máxima (Rahimi et al 2012)	Media 20,00 (1,89) n=31	Media 17,77 (2,15) n=29	Media en el grupo Triamcinolona fue 2,23 más alto (3,27 a 1,19) p<0,001	-	⊕⊕⊖⊖ BAJA ^{a,b}
Cataratas subcapsulares posterior (Soheilian et al 2010)	5/15 (36%)	0/16 (0%)	303 más por 1000 (de 10 menos a 5572 más)	RR 11,00 (0,65 a 184,88)	⊕⊕⊖⊖ BAJA ^{a,b}
Explicaciones:					
a. No hay información sobre el cegamiento de pacientes, administradores del tratamiento y evaluadores.					
b. Tamaño de muestra pequeño.					
Referencias:					
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. Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2010;26(2):199-206.					
Rahimi M, Shahrzad SS, Banifatemi M. Comparison of intravitreal injection of bevacizumab and triamcinolone acetonide in the treatment of uveitic macular edema. Iranian journal of immunology: IJI. 2012;9(2):136-44.					

- **Consideraciones adicionales:**

El GE puntualiza que en la práctica clínica bevacizumab intravítreo no se utiliza para tratamiento del EMU, debido a que no está indicado para edema macular. EL GE insiste en que triamcinolona intravítrea es eficaz en reducir el EMU en práctica clínica diaria

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La PIO máxima fue más elevada en el grupo triamcinolona de forma significativa. En cuanto a catarata subcapsular posterior fue más evidente en el grupo triamcinolona.

- **Información adicional:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la comparación (Triamcinolona intravítrea)
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia más arriba.

La evidencia muestra que el tratamiento con inyección intravítrea de Bevacizumab frente a inyección intravítrea de Triamcinolona:

- No reduce el CMT a los 3,6 o 9 meses (Calidad BAJA).
- No mejora la agudeza visual a los 3,6 o 9 meses (Calidad BAJA).
- Aumenta el riesgo de aumento de presión intraocular (2,23 mmHg más alto) (Calidad BAJA).
- Aumenta el riesgo de cataratas subcapsular posterior (303 más por 1000 (de 10 menos a 5572 más)) (Calidad BAJA).

- **Consideraciones adicionales:**

El GE indica que la administración de bevacizumab intravítreo no se utiliza en la práctica clínica para tratamiento del EMU en nuestro contexto, al no estar indicado para esta patología.

Bevacizumab vs otros tratamientos (no se identificaron estudios)

Sarilumab

Sarilumab subcutáneo vs Placebo

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un único ECA multicéntrico que incluyó 56 pacientes con uveítis no infecciosa del segmento posterior, de los cuales 29 presentaban una CST >300 micras al inicio. Entre estos últimos, 18 fueron tratados con 200mg de sarilumab subcutáneo cada quince días durante 16 semanas, mientras que 11 lo fueron con placebo (Heissigerová et al 2019).¹⁰² En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	con Placebo	con Sarilumab	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia (GRADE)
Reducción del grosor del subcampo central µm (CST)	Media 1,8 (NI)	Media 112,5 (NI)	DM 110,7 (NI) de más reducción en el grupo Sarilumab	-	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA CRÍTICA

Desenlaces	con Placebo	con Sarilumab	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia (GRADE)
			p= 0,131		
Agudeza visual: Cambio medio en letras ETDRS	Media 2,1 letras ()	Media 12,2 letras (NI)	DM 10,1 letras más a favor del grupo Sarilumab (NI) p=0,0517	-	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA IMPORTANTE
Eventos adversos: Pacientes con al menos 1 EA	6/20 (30%)	11/38 (28,9%)	11 menos por 1000 (de 174 menos a 367 más)	RR 0,96 (0,42 a 2,22) / p=NS	⊕⊕⊕⊕ BAJA IMPORTANTE
<p>Explicaciones:</p> <p>a. No se aporta información sobre la mayoría de los dominios. porcentaje de pérdidas superior al 20% en ambos grupos, aunque se realiza análisis por intención de tratar.</p> <p>b. Tamaño de muestra pequeño. En el caso de la variable eventos adversos, además el IC cruza la línea de no efecto.</p> <p>c. Solo el 50% de los pacientes en esta variable de resultado presentaba edema macular al inicio del estudio. Sin embargo, no se considera que este hecho suponga una bajada de un nivel de calidad para la seguridad.</p> <p>Referencias:</p> <p>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(3):428-37.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

Sarilumab se utiliza poco en la práctica clínica diaria debido a que existe más experiencia en la práctica clínica con tocilizumab para disminuir el EMU (Mesquida et al 2018, Calvo-Rio et al 2017),^{144, 145} aunque ninguno de los 2 está indicado en ficha técnica.

El GE en base a su experiencia clínica considera que los inhibidores de la IL-6 son de uso habitual en práctica clínica en pacientes refractarios a corticoides.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. No existen diferencias significativas entre ambos

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que, en base a su experiencia, en la práctica clínica sarilumab podría aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos del tipo infecciones y neutropenia.

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada baja

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No favorece ni a la intervención ni a la comparación
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que el tratamiento con Sarilumab frente a Placebo, a las 16 semanas:

- No modifica de forma significativa ni el CMT ni la AV (calidad: BAJA).
 - No aumenta el riesgo de efectos adversos (calidad: BAJA).
- El GE considera que el balance no favorece ni a la intervención ni a la comparación.

- **Consideraciones adicionales:**

Sarilumab vs otros tratamientos (no se identificaron estudios)

Rituximab

Rituximab vs placebo (no se identificaron estudios)

Rituximab vs Terapia citotóxica combinada

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un único ECA que incluyó 20 pacientes con uveítis asociada a enfermedad de Behçet (Davatchi et al 2010),¹⁴⁷ a los que se les administraba 2 ciclos de 1000mg cada 15 días de rituximab o terapia combinada citotóxica consistente en un pulso de ciclofosfamida 1000 mg/mes, azatioprina 2-3 mg/kg al día y prednisolona 0,5 mg/kg al (la prednisolona se redujo gradualmente si había mejora de la inflamación ocular). Los pacientes fueron tratados durante 6 meses. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	con Terapia combinada	con Rituximab	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia (GRADE)
Mejora del EM: índice de edema retinal, discal o macular	Media: 0,80 p=0,014)	Media: 0,90 p=0,012	DM 0,1 más de mejora en el grupo Rituximab p=NS	-	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} CRÍTICA
Agudeza visual mejora en escala Snellen	NI (ligero empeoramiento NS)	NI (ligero empeoramiento NS)	DM: NI p=NS	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,b} IMPORTANTE
Eventos adversos: n de EA totales	1/10 (10%)	7/10 (70%)	600 más por 1000 (de 4 más a 4595 más)	RR 7,00 (1,04 a 46,95)	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,c} IMPORTANTE

Explicaciones:

- No se aporta información sobre la mayoría de los dominios. Pacientes no cegados. Medida de resultado objetiva, se baja solamente un nivel de calidad.
- Muestra muy pequeña, aunque no se informe del IC se baja un nivel.
- Muestra muy pequeña.

Referencias:

Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, Sadeghi-Abdollahi B, Shahram F, Nadji A, et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behçet's disease; randomized single-blind control study (pilot study). International journal of rheumatic diseases. 2010;13(3):246-52.

- **Consideraciones adicionales:**

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. El riesgo de sufrir eventos adversos es mayor con Rituximab que con tratamiento citotóxico combinado.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada baja.

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que rituximab frente a Terapia citotóxica combinada, a los 6 meses:

- No mejora el EM (calidad muy baja).
- No mejora de forma significativa la AV (calidad: BAJA).
- Rituximab que presenta mayor riesgo de efectos adversos (calidad: BAJA).

En base a la escasa evidencia disponible, proveniente de un solo ECA de baja calidad con pocos pacientes, que no evalúa el EM de forma precisa, el GE considera que no puede emitir un juicio sobre el balance de los efectos de las intervenciones.

- **Consideraciones adicionales:**

Tocilizumab

Tocilizumab vs placebo (no se identificaron estudios)

Tocilizumab vs otros tratamientos (no se identificaron estudios)

Tocilizumab 4mg/kg vs. 8 mg/kg

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un único ECA que incluyó 37 personas con UI, UP o panuveítis no infecciosa, que recibieron Tocilizumab 4mg/kg u 8 mg/kg durante 6 meses (Sepah et al 2017).¹⁰³ De ellos, solamente el 40,5% presentaban EM al comienzo del estudio (n=9 y n=6, respectivamente). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Tocilizumab 4mg/kg	Con Tocilizumab 8mg/kg	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia (GRADE)
Reducción del grosor macular CMT (µm)	Reducción Media 232,00 (241,30) n=9	Reducción Media 125,00 (77,83) n=6	DM 107 µm de mayor reducción en el grupo 4mg/kg (-329,43 a 115,43) NS	-	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{a,b} CRÍTICA
Eventos adversos: Presión Intraocular mmHg	14,19 (3,81) n=18	14 (3,51) n=19	DM -0,19 (-3,47 a 3,09) NS	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{b,c,d} IMPORTANTE

Desenlaces	Con Tocilizumab 4mg/kg	Con Tocilizumab 8mg/kg	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia (GRADE)
Explicaciones:					
a. Solamente fueron cegados los pacientes. Se baja un solo nivel de calidad.					
b. Tamaño de muestra muy pequeño con IC95% amplios.					
c. No se baja la calidad por entenderse que el riesgo de sesgo no afecta igual a la seguridad en este caso.					
d. Solo el 40% de los pacientes en esta variable de resultado presentaba edema macular al inicio del estudio. Sin embargo, no se considera que este hecho suponga evidencia indirecta para la seguridad					
Referencias:					
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. American journal of ophthalmology. 2017;183:71-80.					

- **Consideraciones adicionales:**

En la práctica clínica se utiliza más la dosis de 8 mg/Kg, algunos estudios fuera del cuerpo de evidencia incluido en la RS indican la posibilidad de que sea eficaz en disminuir el EMU (Mesquida et al 2018, Calvo-Rio et al 2019).^{144, 145}

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Inapreciables
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. No existen diferencias significativas en cuanto al aumento de PIO en ambas dosis. Aunque esta no es una buena medida para valorar efectos adversos en este tratamiento.

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada Muy Baja:

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que Tocilizumab 4mg/kg frente a 8 mg/kg, a los 6 meses

- No existen diferencias significativas entre las dos dosis en disminuir el CMT (calidad: MUY BAJA).

- No existen diferencias significativas en efectos adversos (calidad: BAJA).

El GE considera que el balance no favorece a ninguna de las dos intervenciones, aunque la calidad de la evidencia es muy baja, lo que hace difícil hacer conclusiones sobre esta comparación.

- **Consideraciones adicionales:**

Interferón

Interferón alfa subcutáneo vs control (no tratamiento)

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un ECA llevado a cabo en dos centros comparó un grupo de 14 pacientes que recibió Interferón alfa subcutáneo 3 veces por semana frente a 19 personas que no recibieron un tratamiento

específico (control), durante 4 meses (Fardeau et al 2017).¹¹⁷ En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Control	Con Interferón	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia (GRADE)
Reducción del grosor foveal μm (CFT)	n=19	n=14	Diferencias no significativas entre el grupo Interferón alfa (n= 14) y el grupo control (n= 19) en todas las comparaciones (mejor ojo, peor ojo, ojo derecho y ojo izquierdo)		⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,c} CRÍTICA
Mejora de la Agudeza visual, escala ETDRS	n=11	n=17	Diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo que recibió interferón alfa (n=11) sobre el grupo control (n= 17) para la comparación en el peor ojo (6 letras IC95% [-24;33] vs 0 letras IC95% [-19;14]; p=0,0186). No hubo diferencias entre los grupos en el mejor ojo, ojo izquierdo y ojo derecho.		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ^{b,c} IMPORTANTE
Eventos adversos					
Pacientes con al menos un evento adverso	10/18 (56%)	13/14 (93%)	370 más por 1000 (de 45 más a 890 más)	RR 1,67 (1,08 a 2,59) p≤ 0,05	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,c} IMPORTANTE
Pacientes con depresión >15 puntos en escala Montgomery-Asberg.	2/17 (12%)	1/11 (9%)	14 menos por 1000 (de -96 a 786 más)	RR 0,88 (0,09 a 8,47) NS	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{a,c} IMPORTANTE
<p>Explicaciones:</p> <p>a. Estudio no cegado en ningún caso, no se aporta información sobre la aleatorización. Se hace análisis ITT y se trata de una medida objetiva por lo que se penaliza con un solo nivel.</p> <p>b. Estudio no cegado en ningún caso, no se aporta información sobre la aleatorización. Pérdidas de seguimiento del 21,5% y 10,5% en los grupos respectivamente: se bajan dos niveles de calidad</p> <p>c. Pequeño tamaño de muestra, se detectó un muy amplio IC95%.</p> <p>Referencias:</p> <p>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. American journal of ophthalmology. 2017;177:182-94.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

Existen estudios no comparativos que concluyen que el interferón alfa podría ser efectivo en mejorar el EMU refractario (Dimopoulos et al 2020).¹⁶⁸

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Pequeños
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba.

- **Consideraciones adicionales:**

En la práctica clínica se debe tener precaución monitorizando el fondo de ojo periódicamente ya que interferón alfa subcutáneo puede producir una retinopatía con pérdida severa de visión que suele ser reversible. Esto ocurre especialmente en pacientes con afectación vascular como diabéticos e hipertensos.

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja

- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada baja

- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La evidencia muestra que Interferón alfa subcutáneo frente a control (no tratamiento):

- No mejora significativamente el CMT (calidad: BAJA).
 - Si existe mejora de AV con interferón en el ojo peor (calidad: MUY BAJA).
 - En cuanto a efectos adversos existen diferencias significativas, el grupo de interferón alfa subcutáneo tiene más efectos adversos que el grupo control (370 más por 1000; RR 1,67 (1,08 a 2,59)).
 - En el efecto adverso depresión no existen diferencias significativas entre los grupos (calidad: BAJA).
- El GE considera que, a pesar del mayor riesgo de efectos indeseables, estos son leves y los beneficios del tratamiento con interferón alfa subcutáneo probablemente superan los riesgos.

- **Consideraciones adicionales:**

Interferón a subcutáneo vs Corticoides sistémicos

¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Insignificante
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un único estudio que ha sido descrito previamente (Fardeu et al 2017).¹¹⁷ Sus resultados fueron analizados en la comparación *corticoides sistémicos vs Interferón a subcutáneo*.

Interferón vs Metotrexato

Se identificó un único estudio que ha sido descrito previamente (Mackensen et al 2013).¹³⁹. Sus resultados fueron analizados en la comparación Metotrexato vs Interferón.

--

f) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importantes.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con uveítis otorgan a los diferentes desenlaces.

- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

El GE consideró los siguientes desenlaces según su importancia para la toma de decisiones:

- Reducción del grosor foveal medido por OCT (Crítica)
- Reducción de recidivas (Crítica)
- Agudeza visual (Importante)
- PROs; mejora de la actividad, capacidad visual, instrumentos de CVRS genéricos y específicos de oftalmología (Importante).
- Eventos adversos y toxicidad al fármaco (Importante).

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:**

- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados.

- **Consideraciones adicionales:**

- El GE considera que el coste es elevado con fármacos biológicos (sarilumab, tocilizumab, rituximab e interferón) y reducido con terapia citotóxica combinada.

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

- **Evidencia procedente de la investigación:**

- **Consideraciones adicionales:**

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

- **Evidencia procedente de la investigación:**

- **Consideraciones adicionales:**

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente aumenta.

- **Evidencia procedente de la investigación:**

- **Consideraciones adicionales:**

El GE, en base a su propio criterio, considera que el uso de fármacos biológicos puede no ser accesible a todos los especialistas dependiendo de hospitales y puede disminuir la equidad, dado que no están aprobados en ficha técnica para EMU, además de ser caros. Sin embargo, no habría inequidad para los pacientes porque el tratamiento es asumido por la farmacia hospitalaria.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Sí

- **Evidencia procedente de la investigación:**

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que es probable que no haya problemas de aceptabilidad en cuanto a los tratamientos,

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Variable

- **Evidencia procedente de la investigación:**

- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que los fármacos biológicos sarilumab, tocilizumab, rituximab e interferón no están aprobados en ficha técnica para EMU por lo que se debe pedir autorización a la dirección del hospital y puede ser más complicada su implementación, especialmente en el caso de interferón.

m) Otras consideraciones

- **Consideraciones de subgrupos:**

En pacientes con depresión, diabéticos e hipertensos se debe tener precaución especial con interferón alfa subcutáneo.

- **Monitorización y evaluación**

Con interferón alfa subcutáneo se debe monitorizar el fondo de ojo periódicamente ya que puede producir una retinopatía con pérdida severa de visión.

Con todos los fármacos analizados se debe monitorizar periódicamente al paciente con análisis clínicos.

- **Prioridades de investigación**

10.4. Abreviaturas

AJ: Artritis idiopática juvenil.

AV: Agudeza visual.

BCVA: Best corrected visual acuity (agudeza visual mejor corregida).

BPC: Buena Práctica Clínica.

CA: Cámara anterior.

CFT: Central foveal thickness (grosor foveal central).

CMT: Central macular thickness (grosor macular central).

CST: Espesor macular central.

Cs: Ciclosporina.

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud.

DM: Diferencia de medias.

EA: Eventos adversos.

ECA: Ensayo controlado aleatorizado.

EM: Edema macular.

EMU: Edema macular uveítico.

FA: acetónido de fluocinolona.

GE: Grupo elaborador.

IC: Intervalo de confianza.

mmHG: Milímetros de mercurio.

NANIND: No anteriores, no infecciosas, no asociadas a enfermedad desmielinizante.

NI: No informado.

NS: No significativo.

PIO: Presión intraocular.

PROs: Patient reported outcomes.

RR: Riesgo relativo.

UA: uveítis anterior.

UAA: uveítis anterior aguda.

UI: uveítis intermedia.

UP: Uveítis posterior.

Vs: Versus.

11. Bibliografía

1. Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *The British journal of ophthalmology*. 1996;80(9):844-8.
2. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *International ophthalmology clinics*. 2005;45(2):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. *The British journal of ophthalmology*. 1996;80(4):332-6.
4. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *American journal of ophthalmology*. 2005;140(3):509-16.
5. Bañares A, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, Benítez del Castillo JM, García J, Vargas E, et al. Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(2):358-70.
6. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7454):1490.
7. 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(3):785-96.e3.
8. Espinosa G, Muñoz-Fernández S, García Ruiz de Morales JM, Herreras JM, Cordero-Coma M. Treatment recommendations for non-infectious anterior uveitis. *Medicina clinica*. 2017;149(12):552.e1-.e12.
9. 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. *Medicina clinica*. 2020;155(5):220.e1-.e12.
10. 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(5):757-73.
11. 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. *Ocular immunology and inflammation*. 2014;22(2):127-32.
12. McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, Cornell PJ, Winston JV, Rimmer TG. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. *UCLA Community-Based Uveitis Study Group*. *American journal of ophthalmology*. 1996;121(1):35-46.
13. 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 ophthalmology*. 2013;131(11):1405-12.
14. 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 ophthalmology*. 2016;134(11):1237-45.
15. García-Aparicio A, Alonso Martín L, Quirós Zamorano R, López Lancho R, del Olmo Pérez L, Sánchez Fernández S, et al. Complicaciones de los pacientes con uveítis en un estudio poblacional español: proyecto UveCAM. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2022;97(5):244-50.
16. García-Aparicio A, Alonso Martín L, López Lancho R, Quirós Zamorano R, Del Olmo Perez L, Sánchez Fernández S, et al. Epidemiology of Uveitis in a Spanish Region: Prevalence and Etiology. *Ophthalmic epidemiology*. 2021;28(3):227-36.
17. García-Aparicio Á M, Alonso Martín L, Quirós Zamorano R. Prevalence of uveitis in a Spanish population, UveCAM study. *Medicina clinica*. 2020;155(11):506-7.
18. Islam N, Pavesio C. Uveitis (acute anterior). *BMJ clinical evidence*. 2010;2010.

19. Dunne JA, Travers JP. Topical steroids in anterior uveitis. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom*. 1979;99(4):481-4.
20. 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. *The British journal of ophthalmology*. 1982;66(6):389-91.
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. *American journal of ophthalmology*. 1999;127(5):537-44.
22. Eilon LA, Walker SR. Clinical evaluation of clobetasone butyrate eye drops in the treatment of anterior uveitis and its effects on intraocular pressure. *The British journal of ophthalmology*. 1981;65(9):644-7.
23. Dunne JA, Jacobs N, Morrison A, Gilbert DJ. Efficacy in anterior uveitis of two known steroids and topical tolmetin. *The British journal of ophthalmology*. 1985;69(2):120-5.
24. Hedayatfar A, Hashemi H, Asgari S, Chee SP. Comparison of efficacy and ocular surface toxicity of topical preservative-free methylprednisolone and preserved prednisolone in the treatment of acute anterior uveitis. *Cornea*. 2014;33(4):366-72.
25. 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(8).
26. Smith RE, Nozik RA. *Uveitis: a clinical approach to diagnosis and management*: Williams & Wilkins; 1989.
27. 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. *Current eye research*. 2019;44(2):185-93.
28. Sheppard J, Garg S, Lievens C, Brandano L, Wirostko B, Korenfeld M, et al. Iontophoretic Dexamethasone Phosphate Compared to Topical Prednisolone Acetate 1% for Noninfectious Anterior Segment Uveitis. *American journal of ophthalmology*. 2020;211:76-86.
29. 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 ophthalmologica*. 1991;69(2):145-8.
30. Petrushkin H, Rogers D, Pavesio C. The Use of Topical Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs for Uveitic Cystoid Macular Edema. *Ocular immunology and inflammation*. 2018;26(5):795-7.
31. 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 African journal of ophthalmology*. 2021;28(2):98-103.
32. 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. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2013;251(7):1801-6.
33. Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Bañares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye (London, England)*. 2000;14 (Pt 3A):340-3.
34. Dougados M, Berenbaum F, Maetzel A, Amor B. [Prevention of acute anterior uveitis associated with spondylarthropathy induced by salazosulfapyridine]. *Revue du rhumatisme (Ed française)* : 1993). 1993;60(1):81-3.
35. Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melón J, Schlincker A, Bonilla G, Ruiz-Sancho D, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(6):1277-9.

36. Muñoz-Fernández S, García-Aparicio AM, Hidalgo MV, Platero M, Schlincker A, Bascones ML, et al. Methotrexate: an option for preventing the recurrence of acute anterior uveitis. *Eye (London, England)*. 2009;23(5):1130-3.
37. 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. *Ocular immunology and inflammation*. 2018;26(7):1015-22.
38. 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. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2021;13:1759720x211003803.
39. 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 & research*. 2016;68(6):838-44.
40. 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(6):1481-97.
41. 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. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016;46(1):95-101.
42. Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *International ophthalmology*. 1990;14(5-6):303-8.
43. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *The British journal of ophthalmology*. 2004;88(9):1159-62.
44. 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. *Reumatología clínica*. 2016;12(4):196-200.
45. 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 ophthalmologica*. 2016;94(5):e331-9.
46. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *European journal of ophthalmology*. 2013;23(5):705-17.
47. Hwang YG, Saag K. The safety of low-dose glucocorticoids in rheumatic diseases. *Clinical and experimental rheumatology*. 2011;29(5 Suppl 68):S104-12.
48. Smits NA, Duru N, Bijlsma JW, Jacobs JW. Adverse events of intravenous glucocorticoid pulse therapy in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2011;29(5 Suppl 68):S85-92.
49. 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. *American journal of ophthalmology*. 2000;130(4):492-513.
50. 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(4):188-210.
51. Mohammadi M, Shahram F, Shams H, Akhlaghi M, Ashofteh F, Davatchi F. High-dose intravenous steroid pulse therapy in ocular involvement of Behcet's disease: a pilot double-blind controlled study. *International journal of rheumatic diseases*. 2017;20(9):1269-76.
52. Sugar EA, Venugopal V, Thorne JE, Frick KD, Holland GN, Wang RC, et al. Longitudinal Vision-Related Quality of Life for Patients with Noninfectious Uveitis Treated with Fluocinolone Acetonide Implant or Systemic Corticosteroid Therapy. *Ophthalmology*. 2017;124(11):1662-9.
53. Suhler EB, Thorne JE, Mittal M, Betts KA, Tari S, Camez A, et al. Corticosteroid-Related Adverse Events Systematically Increase with Corticosteroid Dose in Noninfectious

- Intermediate, Posterior, or Panuveitis: Post Hoc Analyses from the VISUAL-1 and VISUAL-2 Trials. *Ophthalmology*. 2017;124(12):1799-807.
54. Wakefield D, McCluskey P, Penny R. Intravenous pulse methylprednisolone therapy in severe inflammatory eye disease. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1986;104(6):847-51.
55. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, Andrews T, Boers M, Buttgerit F, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(12):1905-13.
56. 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(7):948-55.
57. Lowder C, Belfort R, Jr., Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2011;129(5):545-53.
58. 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(4):601-10.
59. Nct. Safety and Efficacy Study of a Fluocinolone Acetonide Intravitreal (FAI) Insert in Subjects With Chronic Non-infectious Posterior Uveitis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02746991>. 2016.
60. 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(10):1916-26.
61. 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(3):567-75.
62. Singer MA, Krambeer C, Paggiarino D. IOP Elevation in Patients Treated With Fluocinolone Acetonide Insert for Chronic Noninfectious Uveitis Affecting the Posterior Segment. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2021;52(7):387-90.
63. Kempen JH, Van Natta ML, Friedland DS, Altaweel MM, Ansari H, Dunn JP, et al. Incidence and outcome of uveitic glaucoma in eyes with intermediate, posterior or panuveitis followed up to 10 years after randomization to fluocinolone acetonide implant or systemic therapy. *American journal of ophthalmology*. 2020.
64. 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. *The British journal of ophthalmology*. 2018;102(5):647-53.
65. 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(10):1863-70.
66. 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(10):936-45.
67. Chen TS, Tsang WM, Enkh-Amgalan I, Hwang YS. Mycophenolate sodium in the treatment of corticosteroid-refractory non-infectious inflammatory uveitis (MySTRI study). *Eye (London, England)*. 2020;34(11):2098-105.
68. Shen E, Rathinam SR, Babu M, Kanakath A, Thundikandy R, Lee SM, et al. Outcomes of Vogt-Koyanagi-Harada Disease: A Subanalysis From a Randomized Clinical Trial of Antimetabolite Therapies. *American journal of ophthalmology*. 2016;168:279-86.

69. Bui AD, Kong CL, Kelly NK, Rathinam SR, Gonzales JA, Thundikandy R, et al. Time to Uveitis Control with Methotrexate and Mycophenolate Mofetil. *Ophthalmology*. 2022;129(6):721-3.
70. Aptaramanov B, Seyahi N, Alagoz S, Pekmezci S, Ataman R, Tasci H, et al. A comparison of mycophenolate mofetil with mycophenolate sodium in renal transplant recipients on tacrolimus-based treatment. *Transplantation proceedings*. 2011;43(3):833-6.
71. Jones RB, Walsh M, Chaudhry AN, Smith KG, Jayne DR. Randomized trial of enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in multi-system autoimmune disease. *Clinical kidney journal*. 2014;7(6):562-8.
72. Davatchi F, Shahram F, Chams H, Akbarian M. Pulse cyclophosphamide in ocular manifestations of Behcet's disease: A double blind controlled crossover study. *Archives of Iranian Medicine*. 2004;7(3):201-5.
73. 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. *The British journal of ophthalmology*. 1992;76(4):241-3.
74. Suelves AM, Arcinue CA, González-Martín JM, Kruh JN, Foster CS. Analysis of a novel protocol of pulsed intravenous cyclophosphamide for recalcitrant or severe ocular inflammatory disease. *Ophthalmology*. 2013;120(6):1201-9.
75. Ahmed A, Foster CS. Cyclophosphamide or Rituximab Treatment of Scleritis and Uveitis for Patients with Granulomatosis with Polyangiitis. *Ophthalmic Res*. 2019;61(1):44-50.
76. Akpek EK, Jabs DA, Tessler HH, Joondeph BC, Foster CS. Successful treatment of serpiginous choroiditis with alkylating agents. *Ophthalmology*. 2002;109(8):1506-13.
77. 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. *American journal of ophthalmology*. 1991;112(2):138-46.
78. Murphy CC, Greiner K, Plskova J, Duncan L, Frost NA, Forrester JV, et al. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2005;123(5):634-41.
79. van Roon EN, van de Laar MA. Methotrexate bioavailability. *Clinical and experimental rheumatology*. 2010;28(5 Suppl 61):S27-32.
80. 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 TRAtment (SAKURA). *Ophthalmology*. 2016;123(11):2413-23.
81. 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(10):1405-15.
82. 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). *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2016;114:T3.
83. Nguyen QD, Ibrahim M, Watters A, Sepah Y, Bittencourt M, Yohannan J, et al. 12-month results of the save study-sirolimus as therapeutic approach to uveitis: a randomized study to assess the safety and bioactivity of intravitreal and subconjunctival injections of sirolimus in patients with non-infectious uveitis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(15).
84. Luis J, Alsaedi A, Phatak S, Kapoor B, Rees A, Westcott M. Efficacy of Tacrolimus in Uveitis, and the Usefulness of Serum Tacrolimus Levels in Predicting Disease Control. Results from a Single Large Center. *Ocular immunology and inflammation*. 2021:1-5.
85. Leder HA, Galor A, Thorne JE, Jabs D. Disappearance of classic birdshot spots after immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil. *The British journal of ophthalmology*. 2008;92(2):291.

86. Sloper CM, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine. *Ophthalmology*. 1999;106(4):723-8.
87. Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *The New England journal of medicine*. 2016;375(10):932-43.
88. 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 (London, England)*. 2016;388(10050):1183-92.
89. Joseph A, Raj D, Dua HS, Powell PT, Lanyon PC, Powell RJ. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology*. 2003;110(7):1449-53.
90. Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, Demetrio-Pablo R, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, et al. Comparative Study of Infliximab Versus Adalimumab in Refractory Uveitis due to Behçet's Disease: National Multicenter Study of 177 Cases. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(12):2081-9.
91. Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *Journal of autoimmunity*. 2015;62:67-74.
92. Vallet H, Seve P, Biard L, Baptiste Fraison J, Bielefeld P, Perard L, et al. Infliximab Versus Adalimumab in the Treatment of Refractory Inflammatory Uveitis: a Multicenter Study from the French Uveitis Network. *Arthritis and rheumatology*. 2016;68(6):1522-30.
93. Cordero-Coma M, Calvo-Río V, Adán A, Blanco R, Álvarez-Castro C, Mesquida M, et al. Golimumab as rescue therapy for refractory immune-mediated uveitis: a three-center experience. *Mediators of inflammation*. 2014;2014:717598.
94. Cordero-Coma M, Salom D, Díaz-Llopis M, López-Prats MJ, Calleja S. Golimumab for uveitis. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1892.e3-4.
95. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(6):808-18.
96. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Blanco R, Calvo V, Maíz O, et al. Certolizumab Pegol, a New Anti-TNF- α in the Armamentarium against Ocular Inflammation. *Ocular immunology and inflammation*. 2016;24(2):167-72.
97. Tosi GM, Sota J, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol and golimumab in the treatment of non-infectious uveitis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019;37(4):680-3.
98. Prieto-Peña D, Calderón-Goercke M, Adán A, Chamorro-López L, Maíz-Alonso O, De Dios-Jiménez Aberásturi JR, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in pregnant women with uveitis. Recommendations on the management with immunosuppressive and biologic therapies in uveitis during pregnancy. *Clinical and experimental rheumatology*. 2021;39(1):105-14.
99. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(10):3248-52.
100. Wendling D, Paccou J, Berthelot JM, Flipo RM, Guillaume-Czitrom S, Prati C, et al. New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011;41(3):503-10.
101. Wu L, Hernandez-Bogantes E, Roca JA, Arevalo JF, Barraza K, Lasave AF. Intravitreal tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of refractory diabetic macular edema: a pilot study from the Pan-American Collaborative Retina Study Group. *Retina*. 2011;31(2):298-303.
102. 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(3):428-37.

103. 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. *American journal of ophthalmology*. 2017;183:71-80.
104. 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(5):939-48.
105. Nct. Safety and Efficacy of AIN457 in Patients With Active Non-infectious Uveitis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01095250>. 2010.
106. 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(4):777-87.
107. Nct. Safety, Tolerability and Efficacy of Intravitreal LFG316 in Patients With Active Non-infectious Intermediate-, posterior-or Panuveitis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01526889>. 2012.
108. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G, Di Scala G, et al. The Presence of Uveitis Is Associated with a Sustained Response to the Interleukin (IL)-1 Inhibitors Anakinra and Canakinumab in Behçet's Disease. *Ocular immunology and inflammation*. 2020;28(2):298-304.
109. Fabiani C, Vitale A, Emmi G, Lopalco G, Vannozzi L, Guerriero S, et al. Interleukin (IL)-1 inhibition with anakinra and canakinumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clinical rheumatology*. 2017;36(1):191-7.
110. Brambilla A, Caputo R, Cimaz R, Simonini G. Canakinumab for Childhood Sight-threatening Refractory Uveitis: A Case Series. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(7):1445-7.
111. Nct. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Filgotinib in Adults With Active Noninfectious Uveitis (HUMBOLDT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03207815>. 2022.
112. Paley MA, Karacal H, Rao PK, Margolis TP, Miner JJ. Tofacitinib for refractory uveitis and scleritis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2019;13:53-5.
113. Ramanan AV, Guly CM, Keller SY, Schlichting DE, de Bono S, Liao R, et al. Clinical effectiveness and safety of baricitinib for the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis or chronic anterior antinuclear antibody-positive uveitis: study protocol for an open-label, adalimumab active-controlled phase 3 clinical trial (JUVE-BRIGHT). *Trials*. 2021;22(1):689.
114. Miserocchi E, Giuffrè C, Cornalba M, Pontikaki I, Cimaz R. JAK inhibitors in refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clinical rheumatology*. 2020;39(3):847-51.
115. Schneider J, Schalenbourg A, Dudler J, Guex-Crosier Y. Intermediate Uveitis in an HLA-B27-Positive Patient Treated with Upadacitinib. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2022;239(4):572-4.
116. Koronis S, Stavarakas P, Balidis M, Kozeis N, Tranos PG. Update in treatment of uveitic macular edema. *Drug design, development and therapy*. 2019;13:667-80.
117. 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. *American journal of ophthalmology*. 2017;177:182-94.
118. Goldhardt R, Rosen BS. Uveitic Macular Edema: Treatment Update. *Current ophthalmology reports*. 2016;4(1):30-7.
119. 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(11):2351-9.

120. Tallouzi MO, Moore DJ, Barry RJ, Calvert M, Mathers J, Murray PI, et al. The Effectiveness of Pharmacological Agents for the Treatment of Uveitic Macular Edema (UMO): A Systematic Review. *Ocular immunology and inflammation*. 2019;27(4):658-80.
121. Venkatesh P, Kumar CS, Abbas Z, Garg S. Comparison of the efficacy and safety of different methods of posterior subtenon injection. *Ocular immunology and inflammation*. 2008;16(5):217-23.
122. Shin JY, Yu HG. Intravitreal Triamcinolone Injection for Uveitic Macular Edema: A Randomized Clinical Study. *Ocular immunology and inflammation*. 2015;23(6):430-6.
123. 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(2):283-95.
124. Soheilian M, Eskandari A, Ramezani A, Rabbanikhah Z, Soheilian R. A pilot study of intravitreal diclofenac versus intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema. *Ocular immunology and inflammation*. 2013;21(2):124-9.
125. 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. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2010;26(2):199-206.
126. Rahimi M, Shahrzad SS, Banifatemi M. Comparison of intravitreal injection of bevacizumab and triamcinolone acetonide in the treatment of uveitic macular edema. *Iranian journal of immunology : IJI*. 2012;9(2):136-44.
127. Kok H, Lau C, Maycock N, McCluskey P, Lightman S. Outcome of intravitreal triamcinolone in uveitis. *Ophthalmology*. 2005;112(11):1916.e1-7.
128. 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*. 2018.
129. 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(10):1395-404.
130. Pato E, Muñoz-Fernández S, Francisco F, Abad MA, Maese J, Ortiz A, et al. Systematic review on the effectiveness of immunosuppressants and biological therapies in the treatment of autoimmune posterior uveitis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011;40(4):314-23.
131. Pepple KL, Nguyen MH, Pakzad-Vaezi K, Williamson K, Odell N, Lee C, et al. RESPONSE OF INFLAMMATORY CYSTOID MACULAR EDEMA TO TREATMENT USING ORAL ACETAZOLAMIDE. *Retina*. 2019;39(5):948-55.
132. Farber MD, Lam S, Tessler HH, Jennings TJ, Cross A, Rusin MM. Reduction of macular oedema by acetazolamide in patients with chronic iridocyclitis: a randomised prospective crossover study. *The British journal of ophthalmology*. 1994;78(1):4-7.
133. 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(7):1054-62; discussion 62-3.
134. 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 (London, England)*. 2003;17(6):762-6.
135. Karim R, Sykakis E, Lightman S, Fraser-Bell S. Interventions for the treatment of uveitic macular edema: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Ophthalmology*. 2013;7:1109-44.
136. Taylor SR, Habet-Wilner Z, Pacheco P, Lightman SL. Intraocular methotrexate in the treatment of uveitis and uveitic cystoid macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116(4):797-801.

137. Neri P, Mariotti C, Cimino L, Mercanti L, Giovannini A. Long-term control of cystoid macular oedema in noninfectious uveitis with Mycophenolate Mofetil. *International ophthalmology*. 2009;29(3):127-33.
138. Doycheva D, Zierhut M, Blumenstock G, Stuebiger N, Deuter C. Mycophenolate mofetil in the therapy of uveitic macular edema--long-term results. *Ocular immunology and inflammation*. 2012;20(3):203-11.
139. 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. *American journal of ophthalmology*. 2013;156(3):478-86.e1.
140. 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. *American journal of ophthalmology*. 1993;115(5):583-91.
141. 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. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2014;55(3):1463-70.
142. Fardeau C, Champion E, Massamba N, LeHoang P. Uveitic macular edema. *Eye (London, England)*. 2016;30(10):1277-92.
143. Deuter CME, Zierhut M, Igney-Oertel A, Xenitidis T, Feidt A, Sobolewska B, et al. Tocilizumab in Uveitic Macular Edema Refractory to Previous Immunomodulatory Treatment. *Ocular immunology and inflammation*. 2017;25(2):215-20.
144. Mesquida M, Molins B, Llorenç V, Hernández MV, Espinosa G, Sainz de la Maza M, et al. TWENTY-FOUR MONTH FOLLOW-UP OF TOCILIZUMAB THERAPY FOR REFRACTORY UVEITIS-RELATED MACULAR EDEMA. *Retina*. 2018;38(7):1361-70.
145. Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, Díaz-Valle D, Pato E, Loricera J, et al. Efficacy of Anti-IL6-Receptor Tocilizumab in Refractory Cystoid Macular Edema of Birdshot Retinochoroidopathy Report of Two Cases and Literature Review. *Ocular immunology and inflammation*. 2017;25(5):604-9.
146. Sacconi R, Giuffrè C, Corbelli E, Borrelli E, Querques G, Bandello F. Emerging therapies in the management of macular edema: a review. *F1000Research*. 2019;8.
147. 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). *International journal of rheumatic diseases*. 2010;13(3):246-52.
148. Deuter CM, Koetter I, Guenaydin I, Stuebiger N, Zierhut M. Interferon alfa-2a: a new treatment option for long lasting refractory cystoid macular edema in uveitis? A pilot study. *Retina*. 2006;26(7):786-91.
149. Deuter CM, Kötter I, Günaydin I, Stübiger N, Doycheva DG, Zierhut M. Efficacy and tolerability of interferon alpha treatment in patients with chronic cystoid macular oedema due to non-infectious uveitis. *The British journal of ophthalmology*. 2009;93(7):906-13.
150. Butler NJ, Suhler EB, Rosenbaum JT. Interferon alpha 2b in the treatment of uveitic cystoid macular edema. *Ocular immunology and inflammation*. 2012;20(2):86-90.
151. Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, Terrada C, Cassoux N, Huang du LT, et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *The British journal of ophthalmology*. 2007;91(3):335-9.
152. Atienza-Mateo B, Calvo-Río V, Beltrán E, Martínez-Costa L, Valls-Pascual E, Hernández-Garfella M, et al. Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behçet's disease: multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(5):856-64.
153. Lopalco G, Fabiani C, Sota J, Lucherini OM, Tosi GM, Frediani B, et al. IL-6 blockade in the management of non-infectious uveitis. *Clinical rheumatology*. 2017;36(7):1459-69.

154. Lewczuk N, Zdebik A, Bogusławska J. Interferon Alpha 2a and 2b in Ophthalmology: A Review. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. 2019;39(5):259-72.
155. De Simone L, Invernizzi A, Aldigeri R, Mastrofilippo V, Marvisi C, Gozzi F, et al. Effectiveness of Infliximab and Interferon Alpha-2a for the Treatment of Behçet's Uveitis: Customizing Therapy according to the Clinical Features. *Ocular immunology and inflammation*. 2022;30(2):506-14.
156. Juthani VV, Clearfield E, Chuck RS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs versus corticosteroids for controlling inflammation after uncomplicated cataract surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;7(7):Cd010516.
157. Sangwan VS, Pearson PA, Paul H, Comstock TL. Use of the Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant for the Treatment of Noninfectious Posterior Uveitis: 3-Year Results of a Randomized Clinical Trial in a Predominantly Asian Population. *Ophthalmology and Therapy*. 2015;4(1).
158. Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF, Pearson PA, Comstock TL. Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2008;126(9):1191-201.
159. Shen L, Mao J, Sun S, Dong Y, Chen Y, Cheng L. Perioperative pharmacological management of choroidal detachment associated with rhegmatogenous retinal detachment. *Acta ophthalmologica*. 2016;94(4):391-6.
160. Galor A, Jabs DA, Leder HA, Kedhar SR, Dunn JP, Peters GB, 3rd, et al. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *Ophthalmology*. 2008;115(10):1826-32.
161. Gangaputra SS, Newcomb CW, Joffe MM, Dreger K, Begum H, Artornsombudh P, et al. Comparison Between Methotrexate and Mycophenolate Mofetil Monotherapy for the Control of Noninfectious Ocular Inflammatory Diseases. *American journal of ophthalmology*. 2019;208:68-75.
162. Cimino L, Neri P, Miserocchi E, Paroli MP, Vannozzi L, Mastropasqua L, et al. Non-infectious uveitis burden on quality of life and work impairment assessed through different psychometric questionnaires. *European journal of ophthalmology*. 2022;32(4):2282-90.
163. Suhler EB, Adán A, Brézin AP, Fortin E, Goto H, Jaffe GJ, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. *Ophthalmology*. 2018;125(7):1075-87.
164. Kempen JH, Altaweel MM, Drye LT, Holbrook JT, Jabs DA, Sugar EA, et al. Benefits of Systemic Anti-inflammatory Therapy versus Fluocinolone Acetonide Intraocular Implant for Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, and Panuveitis: Fifty-four-Month Results of the Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial and Follow-up Study. *Ophthalmology*. 2015;122(10):1967-75.
165. Chronic Non-infectious Uveitis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ocular immunology and inflammation* 24 (4) (pp 377-385), 2016 Date of publication: 03 jul 2016. 2016.
166. Massa H, Pipis SY, Adewoyin T, Vergados A, Patra S, Panos GD. Macular edema associated with non-infectious uveitis: pathophysiology, etiology, prevalence, impact and management challenges. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1761-77.
167. Bielefeld P, Devilliers H, Deschasse C, Saadoun D, Sève P, Muselier A, et al. Potential of Pegylated Interferon Alpha-2a in Behçet Uveitis: A Report of Five Cases. *Ocular immunology and inflammation*. 2016;24(5):599-602.
168. Dimopoulos S, Deuter CME, Blumenstock G, Zierhut M, Dimopoulou A, Voykov B, et al. Interferon Alpha for Refractory Pseudophakic Cystoid Macular Edema (Irvine-Gass Syndrome). *Ocular immunology and inflammation*. 2020;28(2):315-21.