

Evaluación farmacoterapéutica y evolutiva de uveítis crónicas y recurrentes no infecciosas

Pharmacological treatment evaluation and progression of non-infectious recurrent and chronic uveitis

Dra. Mireya Benítez Cartaya,^I MSc. María Aida Cruz Barrios,^{II} Dr. C. Héctor Bayarre Vea,^{II} MSc. Dra. Kenia Almenares Rodríguez,^{II} MSc. Isabel Ambou Frutos,^I MSc. Dra. Daysi Vilches Lescaille^I

^I Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

^{II} Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Objetivos: evaluar el tratamiento farmacológico e identificar los factores pronósticos en una evolución clínica desfavorable con uveítis crónicas y recurrentes no infecciosas, en el Instituto Cubano Oftalmología "Ramón Pando Ferrer" durante el período 2012-2013.

Métodos: se realizó un estudio de utilización de medicamentos. Se efectuó un diseño de cohorte retrospectivo evaluativo y un estudio transversal analítico de factores pronósticos. Fueron evaluados 116 pacientes. Las variables utilizadas correspondieron a la evaluación farmacoterapéutica: selección del medicamento, pauta de administración y causas de incumplimiento terapéutico. Para la evolución clínica desfavorable se analizaron variables sociodemográficas y clínicas. Se calcularon frecuencias absolutas y relativas. Se realizó un análisis univariado. Las variables significativas a la evolución se incluyeron en el modelo de regresión logística múltiple.

Resultados: no existieron errores en la prescripción en el 100 % de los evaluados. El 15,5 % de los pacientes no cumplieron con el tratamiento prescrito; 83,3 % se relacionó con la presencia de reacciones adversas y 33,3 % con la falta de disponibilidad. El 57 % presentó efectos adversos por corticoesteroides y el 39 % por inmunosupresores. El curso clínico crónico y la localización resultaron factores influyentes en una evolución desfavorable.

Conclusiones: la evaluación farmacoterapéutica en el caso de las uveítis crónicas es adecuada. No existen errores en la prescripción. Las causas más frecuentes de

incumplimiento terapéutico son la suspensión del tratamiento por efectos adversos, la falta de disponibilidad de inmunosupresores y la alternativa biológica. El curso clínico crónico y la localización de las uveítis pueden considerarse como un factor pronóstico en la evolución desfavorable de esta enfermedad.

Palabras clave: evaluación farmacoterapéutica, factores pronósticos evolutivos, uveítis crónicas, recurrentes, medicamentos.

ABSTRACT

Objectives: to evaluate the pharmacological treatment and to identify the predictive factors in unfavorable clinical progression of patients with non-infectious recurrent and chronic uveitis at "Ramon Pando Ferrer" Cuban Institute of Ophthalmology in the period of 2012 to 2013.

Methods: drug use study was conducted based on a design of retrospective evaluative cohort and a cross-sectional analytical study of predictive factors. One hundred and sixteen patients were evaluated. The variables corresponded to the pharmacological treatment evaluation: selection of drug, administration guidelines and causes of non-adherence to treatment. For the unfavorable clinical progression, the sociodemographic and clinical variables were considered. Absolute and relative frequencies were calculated; the univariate analysis was made and the significant variables for progression were included in the multiple logistic regression model.

Results: there was no error in prescribing 100 % of the evaluated cases. In the group, 15,5 % of patients did not adhere to the prescribed treatment; 83,3 % due to adverse reactions and 33,3 % to lack of drug availability. Fifty seven percent suffered adverse effects from corticosteroids and 39% from immunosuppressors. The chronic clinical course and the location were the most influential factors in the unfavorable progression.

Conclusions: the pharmacological treatment evaluation for the chronic uveitis is adequate. There are no errors in prescription. The most frequent causes of non-adherence to treatment are cessation of treatment on account of adverse effects, lack of availability of immunosuppressors and biological alternative. The chronic clinical course and the location of uveitis can be considered as predictive factors in the unfavorable progression of the disease.

Key words: pharmacological treatment evaluation, progressional predictive factors, chronic uveitis, recurrent, drugs.

INTRODUCCIÓN

La Farmacoepidemiología estudia determinantes, características y efectos del uso de los medicamentos sobre la población. Pretende mejorar la calidad de los tratamientos con una nueva visión de la terapéutica, para cambiar la prescripción inductiva por una deductiva, de forma tal que cada médico sea capaz de manejar su propia lista de medicamentos esenciales de probada eficacia y seguridad, con un costo aceptable y necesario para resolver las principales enfermedades que

enfrenta; aumentar la capacidad resolutive de los problemas y evitar que el precio de la obsolescencia la paguen los pacientes.¹

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) son herramientas fundamentales de la Farmacoepidemiología, imprescindible para conseguir un uso racional de los recursos terapéuticos. Se consideran verdaderas auditorías terapéuticas al preguntarse qué se prescribe, con qué intención, con qué beneficios, con qué riesgos y a qué costos para la población.¹ Sus resultados se complementan con los estudios de farmacovigilancia, que tienen como objetivo vigilar la terapéutica y cómo evolucionan los pacientes en la práctica habitual.^{2,3}

La ceguera es el peor desenlace que puede tener una enfermedad oftalmológica.⁴ La implementación de estrategias de tratamiento para las uveítis crónicas y recurrentes de origen no infeccioso están encaminadas a suprimir cualquier proceso inflamatorio intraocular y, por tanto, a evitar complicaciones y secuelas, para preservar la visión del paciente. Entre los principios terapéuticos se señalan: la preservación de la función visual, la realización del diagnóstico correcto, lograr una tasa de riesgo-beneficio baja, el uso del "algoritmo terapéutico escalonado" estandarizado internacionalmente, que consiste en: corticoides, inmunosupresores y las terapias biológicas.⁵⁻⁸ En la actualidad, se utilizan numerosos esquemas terapéuticos con diversos grados de eficacia.⁴⁻⁷

Se reporta que un tercio de los pacientes con uveítis desarrollan pérdida visual al menos en un ojo, por su carácter crónico o recidivante y las potenciales complicaciones. Los diagnósticos etiológicos no concluyentes hasta en un 50 % de los casos hacen que en la mayoría de los pacientes el tratamiento sea empírico. La gravedad alcanza hasta un 25 % de casos clasificados como muy graves y la mala respuesta al tratamiento contribuye a que constituyan la tercera causa de ceguera en las edades medias de la vida en países desarrollados,⁵ por lo que representan un verdadero problema de salud.

En Cuba, este problema de salud está considerado entre las primeras causas de demanda de atención en las consultas de oftalmología.⁶ Por su elevada e inmediata eficacia los corticoesteroides constituyen la primera opción. Por lo general se acompañan de midriáticos y ciclopléjicos para el alivio del dolor. Se plantean dificultades con la administración de estos, como consecuencia del empleo de dosis de "ataque" no requeridas, fragmentación diaria inadecuada de las dosis, disminución rápida o supresión brusca, temor al uso crónico, no monitoreo de efectos adversos y abuso de la vía endovenosa.^{8,9-13}

Los corticoesteroides utilizados por tiempo prolongado son los principales medicamentos en producir efectos adversos tanto sistémicos como oculares. A nivel ocular, se pueden desarrollar catarata y glaucoma; a nivel sistémico pueden presentarse alteraciones hormonales como síndrome de Cushing, hirsutismo, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis e infecciones, entre otras. Por lo que se recomienda en uveítis crónicas y recurrentes que requieren terapia corticoesteroides oral crónica, especialmente dosis mayores de 10 mg/día, se administre tratamiento inmunosupresor, como por ejemplo: metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetil, ciclosporina A, tacrolimus, ciclofosfamida y clorambucil e inmunomoduladores (anticuerpos monoclonales), utilizados en el segundo y tercer escalón del algoritmo terapéutico.¹⁴

El desarrollo de las terapias biológicas revolucionó el manejo de una gran variedad de enfermedades inflamatorias, que constituyen una nueva clase de drogas al suprimir la cascada inflamatoria e inhibir mediadores proinflamatorios específicos

del sistema inmune.⁷ Han probado ser útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas y neoplásicas.⁸

Los inhibidores del TNF-alfa (factor de necrosis tumoral alpha), como el infliximab y el etanercept, evidencian su eficacia y seguridad aceptables como tratamiento en la artritis reumática, espondilitis anquilosante, artritis idiopática juvenil (AIJ), la enfermedad de Crohn, Behçet, autoinmunes idiopáticas o asociadas a enfermedades sistémicas en las que se recomienda su uso, pues con ellos disminuyen el riesgo de recaídas, por lo que se aprueba su indicación en uveítis no infecciosas refractarias a tratamiento con antiinflamatorios esteroideos (AIE). Resulta, además, una reducción significativa en el tratamiento inmunosupresor concomitante y una mejoría global en la calidad de vida de los pacientes tratados.^{9,12}

En Cuba, la investigación y utilización de anticuerpos monoclonales (AcM) comenzó alrededor del año 1981 en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), y en 1982 se obtuvieron los primeros AcM cubanos,¹⁰ que constituyeron una verdadera revolución biológica a finales del siglo XX en el país.¹¹

El 5 de diciembre de 1994 se inauguró el Centro de Inmunología Molecular con la misión de "obtener y producir nuevos biofármacos destinados al tratamiento del cáncer y otras enfermedades crónicas no transmisibles e introducirlos en la salud pública cubana, hacer la actividad científica y productiva económicamente sostenible y generar aportes a la economía del país".¹⁵

Para que la estrategia terapéutica tenga éxito y se domine, es importante la sistematización en los protocolos de tratamiento escalonado, incrementar y desarrollar el conocimiento, las posibilidades diagnósticas de los profesionales y el arsenal terapéutico. El principal reto que se enfrenta en la actualidad es la falta de experiencia terapéutica suficiente, la pobre adherencia de los pacientes al tratamiento indicado, la carencia de investigación clínica, de disponibilidad de fármacos y moléculas terapéuticas, así como el costo excesivo de muchos de estos fármacos para los pacientes y sistemas de salud.

En Cuba, como resultado del desarrollo científico-tecnológico alcanzado en los últimos años en la especialidad de Oftalmología, se creó en el año 2009 en el Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer" el Servicio de Uveítis e inflamaciones oculares (SUIO), dada la importancia que adquirieron estas enfermedades como causa de morbilidad ocular frecuente y de ceguera en el país; entidad especializada que pretende elevar al máximo el conocimiento, el diagnóstico etiológico específico con una subsecuente terapéutica individual adecuada y desarrollar la experiencia en la utilización de inmunosupresores e inmunomoduladores. A pesar de que existe en el país un centro que los produce, fueron empleados inicialmente para el tratamiento en pacientes con neoplasias, pero no se ha producido la extensión de su uso al campo de la Oftalmología ni en el tratamiento de las uveítis crónicas en particular.

Esta investigación ha sido diseñada con la intención de evaluar el tratamiento farmacológico e identificar los factores pronósticos en una evolución clínica desfavorable con uveítis crónicas y recurrentes no infecciosas, en el Instituto Cubano Oftalmología "Ramón Pando Ferrer" durante el período 2012-2013.

MÉTODOS

La investigación transitó por dos fases, a través de un diseño de cohorte retrospectiva. La primera correspondió a un estudio de utilización de medicamentos (EUM) de indicación-prescripción. Es una investigación-descriptiva, que evaluó el tratamiento farmacológico implementado en los pacientes con diagnóstico de uveítis no infecciosas, crónicas y recurrentes, atendidos en el Servicio de Uveítis e Inflamaciones Oculares (SUIO) del Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer", en el período comprendido entre septiembre de 2012 y agosto de 2013. La segunda fase correspondió a un estudio analítico de factores pronósticos, que se realizó en la población evaluada para identificar factores que influían en una evolución clínica desfavorable.

El universo del estudio estuvo constituido por la totalidad de los pacientes que acudieron al servicio de referencia durante el período evaluado, quienes cumplían con los siguientes criterios de inclusión: presentar una uveítis crónica y recurrente no infecciosa (artritis idiopática juvenil, espondiloartropatías seronegativas, uveítis intermedias, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, enfermedad de Behcet y uveítis idiopáticas), así como uveítis infecciosas y posquirúrgicas, hepatopatías o insuficiencia renal crónica. El criterio de exclusión fue la negación para su participación.

VARIABLES PARA EVALUAR EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Adecuado: cuando el tratamiento farmacológico escalonado prescrito había tenido en cuenta el cumplimiento normado en los protocolos de actuación según selección del medicamento y pauta de administración (dosis, intervalo entre dosis, duración).

No adecuado: cuando se incumplía al menos uno de los aspectos definidos como adecuados.

Se analizaron en particular por parte del prescriptor el tipo de tratamiento, los tipos de fármacos, el uso correcto o incorrecto de midriáticos ciclopléjicos, el uso de la monoterapia (esteroides solamente), la terapia combinada esteroide + inmunosupresor, el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la alternativa terapéutica biológica. También fueron analizadas las dependientes del paciente: cumplimiento farmacoterapéutico, causas de incumplimiento del tratamiento, aparición de sospecha reacción adversa a medicamentos (RAM), imputabilidad, localización, gravedad e intervalo de aparición de la RAM (según OMS).

VARIABLES PARA EVALUAR LA EVOLUCIÓN CLÍNICA

Favorable: desapareció la inflamación (0-5 células), mejoró en el plazo de tres meses establecido en la pauta de tratamiento, no aparecieron complicaciones, no empeoró la agudeza visual.

Desfavorable: no se cumplió en al menos uno de los anteriores.

Se tuvieron en cuenta además variables sociodemográficas y clínicas como: la edad, el sexo, el color de la piel, la escolaridad, la presencia de hipertensión arterial, la presencia de diabetes mellitus, la localización de la uveítis, la lateralidad, la etiología, el curso clínico, las características de la inflamación, la gravedad de la inflamación, la agudeza visual, el tiempo de resolución (meses), el tiempo de evolución (años) y el tipo de complicaciones oculares.

La información básica se obtuvo de las historias clínicas ambulatorias del Servicio de Uveítis e Inflamaciones Oculares (SUIO) del Instituto Cubano de Oftalmología. Se confeccionó un modelo de recolección de datos donde se registró toda la información necesaria para el estudio, la cual se transcribió a una base de datos en Excel.

La evaluación de la prescripción se realizó al analizar los esquemas terapéuticos indicados por los especialistas presentes en el servicio, teniendo como patrón de referencia los protocolos de actuación vigentes en el departamento. La información del cumplimiento del tratamiento se obtuvo mediante la aplicación del *Test de Morisky-Green*,¹¹⁻¹³ validado para diversas enfermedades crónicas con atributos de fiabilidad y validez aceptables. Las preguntas que se realizaron en la entrevista individual se recogieron en el modelo de recolección de datos. El paciente se consideró como cumplidor si respondía de forma correcta a las seis preguntas (No, Sí, No, No, No, Sí). La entrevista no estuvo influenciada por la variabilidad que pueden reflejar los resultados dependientes de las habilidades del entrevistador, ya que solo la autora de este trabajo fue la que realizó la recogida de toda la información, aunque la memoria del enfermo y su desconfianza acerca de las repercusiones de sus respuestas, puede constituir un sesgo para el estudio.

Las RAM fueron detectadas por los especialistas del servicio, ante un paciente en quien se observó un conjunto de signos, síntomas o alteración de algún examen de laboratorio, que lo hicieron sospechar una posible asociación con la utilización previa de un medicamento. Se inició el proceso de notificación, comunicado mediante el modelo 33-36-02 al presidente del comité farmacoterapéutico o al activista de farmacovigilancia, con la información resumida en una tabla de notificaciones.⁴ El método común de evaluación empleado para establecer la relación de imputabilidad entre las sospechas de RAM y los tratamientos farmacológicos, comunicados por el notificador, se realizó por el Algoritmo de Karch-Lasagna, modificado por *Naranjo* y otros.⁴

Inicialmente, a todos los pacientes se les realizó un interrogatorio exhaustivo dirigido a detectar factores de riesgos ambientales o somáticos, así como antecedentes personales y familiares que orientaran al posible diagnóstico etiológico. Se realizó exploración oftalmológica que incluyera la medida de la agudeza visual con corrección mediante la cartilla de Log Mar y la observación biomicroscópica del segmento anterior con lámpara de hendidura. Para la visualización del vítreo y el polo posterior se utilizaron lentes aéreas precorneales y oftalmoscopia indirecta con indentación escleral para un completo estudio de toda la retina y la pars plana.

Se tomó medida de la presión intraocular con el método de aplanación y se utilizó la lente corneal de tres espejos, tipo Goldman, para el estudio del ángulo esclerocorneal. En los casos necesarios se complementaron los datos obtenidos con estudios oftalmológicos especializados como la ecografía ocular, la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la angiografía fluoresceínica o con verde de indocianina. De acuerdo con los hallazgos obtenidos por la anamnesis y las exploraciones oftalmológicas, se realizaron los estudios destinados a orientar, confirmar y establecer el diagnóstico etiológico definitivo. Entre ellos se incluyeron:

- Pruebas de laboratorio (hemograma, velocidad de sedimentación globular, cituria, glicemia, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, TGP, TGO, estudios serológicos para sífilis, HIV, factor reumatoideo, determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) y anti DNA, determinación de antígenos de histocompatibilidad humana (HLA) y de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) y *test* de ELISA.

- Pruebas imagenológicas incluyendo rayos X de tórax, columna cervical, lumbosacra y sacro ilíacos, tomografía axial computadorizada y resonancia magnética nuclear según los casos que lo hayan requerido.

El diagnóstico etiológico de las uveítis se realizó teniendo en cuenta el criterio de los especialistas del Servicio de Uveítis, aplicando un protocolo o sistema de aproximación diagnóstica basado en las características clínicas oftalmológicas y una óptima historia clínica general, lo que confiere al estudio datos de valiosa información.

Se analizó en cada caso la relación entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción adversa según la notificación reportada, sin pretender estudiar el potencial de riesgo del medicamento de forma global o la importancia del riesgo inducido por el medicamento en los pacientes estudiados. Para la evaluación y el establecimiento de la relación de imputabilidad entre las sospechas de RAM y los tratamientos farmacológicos se realizó el puntaje propuesto por *Naranjo* y otros. Esto sirvió para estandarizar el proceso de imputación y permitir la reproducibilidad de un evaluador a otro por dos especialistas en Oftalmología y la farmacoepidemiología del Instituto.

La evaluación del tratamiento farmacológico (adecuado, no adecuado) y la evolución clínica (favorable o desfavorable) como variables resumen de respuesta fue realizada teniendo en cuenta la definición operacionalizada de dichas variables, cuyo patrón de referencia fueron los protocolos de actuación vigentes en el servicio.

Para la captura de los datos se confeccionó una base de datos en el paquete de programas SPSS versión 19, en la que se realizó el procesamiento de la información. Previo al análisis definitivo, se realizó un análisis exploratorio de datos, a través de métodos de estadística descriptiva, que permitió detectar y corregir errores. Para dar cumplimiento al primer objetivo se utilizaron frecuencias absolutas y relativas con sus respectivas distribuciones. El procesamiento del segundo objetivo y, dada la cantidad de variables explicativas, discurrió desde el análisis univariado —análisis de tablas de contingencia, mediante la prueba de independencia o de mayor especificidad según tipo de variable— en cuyo caso se empleó un nivel de significación conservador ($p < 0,20$). Las variables que se asociaron de manera significativa a la evolución se incluyeron en el modelo de Regresión Logística Múltiple (RLM) con respuesta dicotómica, previo a cuyo proceder se tomaron en cuenta ciertas precauciones: ausencia de colinealidad entre variables independientes, monotonía de variables cuantitativas y ausencia de interacción. La multicolinealidad se verificó a través de los coeficientes de correlación ϕ , V de Cramer, según el caso. El ajuste a los datos se verificó a través del estadígrafo de Hosmer y Lemeshow ($p > 0,05$). El modelo permite identificar el efecto puro de cada variable explicativa sobre la variable de respuesta, controlando las restantes. Para la inclusión de las variables en el modelo de RLM, se utilizó un nivel de significación del 5 % ($p < 0,05$).

A los pacientes que formaron parte de la investigación se les entregó para su firma una hoja de consentimiento informado, donde se expresaban los objetivos del estudio, la voluntariedad y el respeto a la confiabilidad de la información obtenida para este. Se aseguró verbalmente el manejo confidencial de los datos y su utilización solo con fines estrictamente investigativos. Al comité de Bioética del Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer" se le solicitó la aprobación de la investigación por escrito. Para esto se le informó de las características de diseño del estudio, así como de su desarrollo mediante herramientas y comités de monitoreo de la citada institución. Se reservó el derecho de intervención, modificación e incluso detención de este si se detectara una brecha en la

confidencialidad o anomalía en el manejo de los datos. Durante la realización y duración del estudio no se permitió el uso de los resultados, ni su aplicación como elemento judicial o legal para ser utilizado en cualquier caso de inflamación ocular con implicaciones médicos-legales. El tratamiento estadístico de los datos discurrió acorde con lo programado, lo que permitió controlar posibles sesgos y con esto disponer de una aproximación aceptable de la verdad científica.

RESULTADOS

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En todos los pacientes se prescribió un uso correcto de midriáticos, de los esteroides como monoterapia, de los inmunosupresores, de los AINE, así como se utilizó adecuadamente la terapia escalonada. No existieron errores en la prescripción de los fármacos ya que la dosificación, frecuencia y duración del tratamiento se correspondía con lo pautado en los protocolos de actuación del servicio, por lo que la evaluación fue consignada como adecuada en todos los prescriptores evaluados.

Como se expresa en la figura 1, la totalidad de los pacientes estudiados recibió tratamiento con midriáticos ciclopléjicos; 88 pacientes (76 %) fueron tratados con corticoesteroides como monoterapia; el 24 % de los pacientes requirieron tratamiento combinado con un inmunosupresor; el 26 % consumió AINE y ninguno utilizó la terapia biológica como alternativa terapéutica.

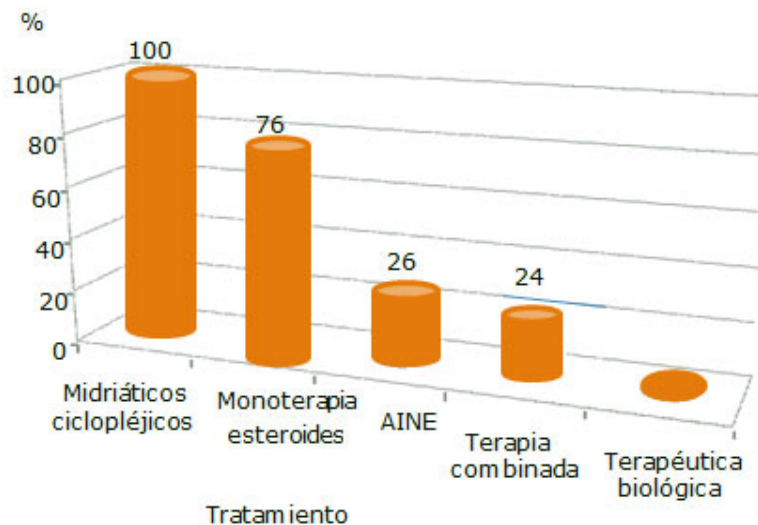


Fig. 1. Pacientes con uveítis crónicas y recurrentes no infecciosas según tipo de tratamiento prescrito en el Servicio de Uveítis e Inflamaciones oculares.

Como se expresa en la tabla 1, la homatropina, la prednisolona fosfato colirio y la prednisolona tabletas se prescribieron en el 100 % de los pacientes, seguido del fosfato de dexametasona en un 87 %. El inmunosupresor que más se utilizó como

tratamiento combinado fue la ciclosporina, en el 14 % de los pacientes, seguido del metotrexato 10,3 % y luego la azatioprina.

Tabla 1. Pacientes con uveítis crónicas y recurrentes no infecciosas según el tipo de fármaco prescrito en el Servicio de Uveítis e Inflamaciones Oculares

Tipo de fármaco prescrito	Número	Porcentaje
Tropicamida - fenilefrina	5	4,3
Atropina	64	55,1
Homatropina	116	100
Prednisolona fosfato (colirio 0,5 %)	116	100
Fosfato dexametasona (1 mg/mL)	101	87
Betametasona acetato (ámpula 4 mg/mL)	5	4,3
Triamcinolona acetato (bulbo 40 mg/5 mL)	18	15
Prednisolona tabletas (5 y 20 mg)	116	100
Metilprednisolona (bulbo 500 mg)	4	3,4
Naproxeno (tableta 250 mg)	6	5,1
Ibuprofeno (tableta 400 mg)	13	11,2
Diclofenaco de sodio (colirio 1,0 mg)	7	6,0
Indometacina (25 mg)	4	3,4
Metotrexato (tableta 2,5 mg)	12	10,3
Ciclosporina A (frasco 50 mL /100 mg/1 mL) tableta 100 mg	16	14
Azatioprina (tableta 50 mg)	1	0,8

En la tabla 2, se presentan los resultados en relación con el cumplimiento farmacoterapéutico prescrito y las causas de incumplimiento del tratamiento. De la totalidad de los pacientes en estudio, 18 (15,5 %) no cumplieron con el tratamiento prescrito. De ellos 1, que representa el 5,6 % de los incumplidores, no comprendió las orientaciones dadas por el médico durante el acto de prescribir; 6 (33,3 %) incumplieron por falta de disponibilidad e inexistencia de los medicamentos asignados en la institución, en tanto 15 (83,3 %) incumplieron por la presencia de RAM. Es válido aclarar que hubo pacientes en quienes se consignó más de una causa de incumplimiento.

Tabla 2. Pacientes con uveítis crónicas y recurrentes no infecciosas según cumplimiento farmacoterapéutico y causas de incumplimiento del tratamiento en el Servicio de Uveítis e Inflamaciones Oculares

Causas de incumplimiento del tratamiento	Cumplimiento farmacoterapéutico			
	Sí (n= 98)		No (n= 18)	
	Número	Porcentaje*	Número	Porcentaje*
Incomprensión	0	0	1	5,6
No disponibilidad	13	13,3	6	33,3
Suspensión por reacción adversa a medicamentos	8	8,2	15	83,3

* n= 23.

Los pacientes estudiados que presentaron RAM en virtud de los grupos farmacológicos en los esquemas terapéuticos o terapia escalonada realizada, se exponen en la tabla 3. La totalidad de los pacientes con RAM recibieron tratamiento con midriáticos ciclopléjicos y corticosteroides, en tanto 10 (43,5 %) consumían AINES y 9 (39,1 %) consumían inmunosupresores. Este análisis es independiente de la imputabilidad de la RAM; solo se pretende dar una panorámica del tipo de medicamento que se consumía al momento de la RAM.

Tabla 3. Pacientes con uveítis crónicas y recurrentes no infecciosas con reacción adversa a medicamentos según grupo farmacológico que consumían en el Servicio de Uveítis e Inflamaciones Oculares

Grupo farmacológico	Número	Porcentaje*
Midriáticos ciclopléjicos	23	100,0
Corticoesteroides	23	100,0
Inmunosupresores	9	39,1
Antinflamatorios no esteroideos	10	43,5

* n= 23.

Como se aprecia en la figura 2, en el 4,3 % de los pacientes el RAM fue causado por los midriáticos ciclopléjicos. El grupo que más RAM aportó fue el de los corticoesteroides (57 %), seguido de los inmunosupresores (39 %). No existieron RAM imputables a los AINES.

Las RAM según tipo de medicamento se presentan en la figura 3. La prednisolona en tableta fue la que mayor número de RAM aportó (26 %); seguido por la dexametasona colirio al igual que el metrotexate (22 %). El 4,3 % fue provocado por midriáticos ciclopléjicos. Un paciente (4,3 %) presentó vómitos probablemente por la azatioprina.

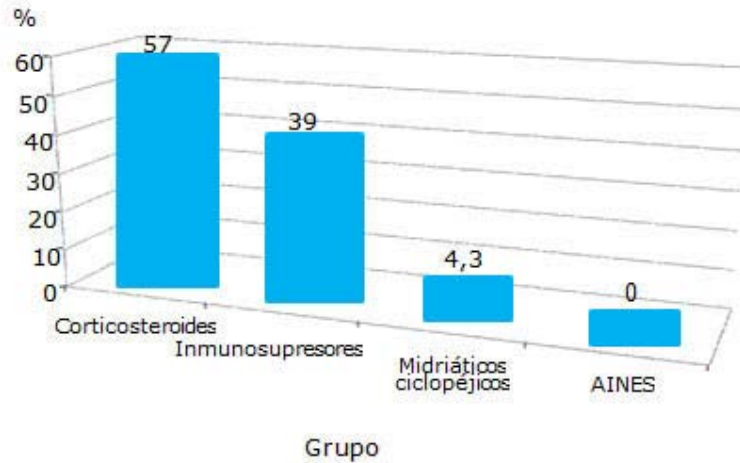


Fig. 2. Pacientes con uveítis crónicas y recurrentes no infecciosas con reacciones adversas a medicamentos según grupo farmacológico imputable.

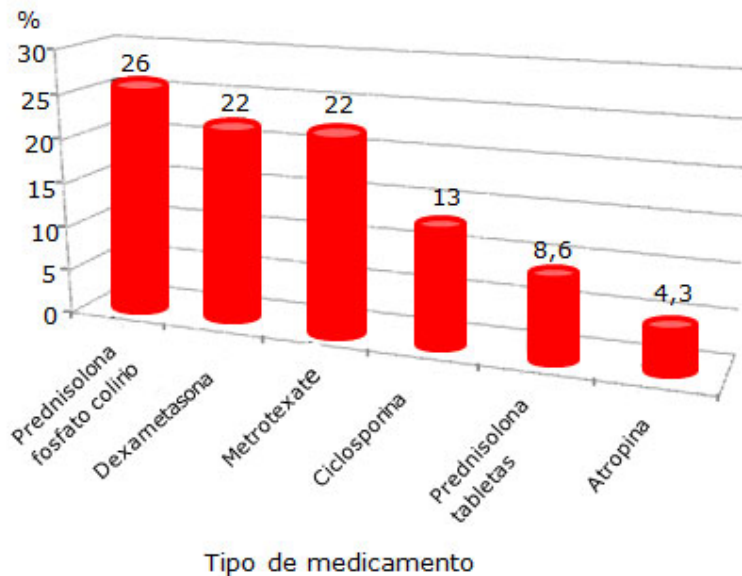


Fig. 3. Pacientes con uveítis crónicas y recurrentes no infecciosas con reacciones adversas según tipo de medicamento imputable.

Previo al análisis de los factores que influyen en las evoluciones desfavorables de los pacientes con uveítis estudiadas, se realizó un análisis univariado. En la tabla 4 se aprecia que las variables sexo, nivel de escolaridad, localización, lateralidad, etiología, curso clínico, gravedad, características de la inflamación, disponibilidad y cumplimiento presentaron resultados significativos ($p < 0,20$), por lo que se incluyeron en el análisis multivariado posterior. Del universo de estudio (116 pacientes), 35 pacientes evolucionaron de manera desfavorable (30 %). Las edades comprendidas entre 40 y 59 años (42 %) fueron las más afectadas.

Tabla 4. Valor del estadígrafo y significación estadística de los análisis univariados según variables estudiadas

Variabes	X ²	Grado de libertad	Significación*
Sexo	2,39	1	0,122
Color de la piel	0,00	1	1,0
Nivel de escolaridad	7,31	4	0,120
HTA	0,45	1	0,502
Diabetes mellitus	0,74	1	0,714
Localización	0,2054	3	0,000
Lateralidad	6,17	1	0,013
Etiología	13,67	5	0,018
Curso clínico	6,17	1	0,03
Gravedad	4,74	2	0,093
Características de la inflamación	5,76	1	0,019
Disponibilidad	7,39	1	0,000
Cumplimiento	0,16	1	0,04

* $p < 0,2$.

Al correr el modelo de regresión logística múltiple con respuesta dicotómica se observa que este se ajusta a los datos, según resultado del estadígrafo de Hosmer y Lemeshow ($p = 0,737$). La evolución clínica crónica y la localización anterior constituyen los únicos factores que influyen en la progresión desfavorable de la entidad de referencia. Es aproximadamente seis veces más probable que el paciente evolucione de manera desfavorable si el curso clínico es crónico con respecto al recurrente, en tanto es aproximadamente tres veces más probable que la evolución sea desfavorable si se localiza en la parte anterior respecto a las restantes. El incumplimiento del tratamiento no resultó significativo; sin embargo, estuvo muy próximo a esto, lo cual pudiera estar dado por el escaso tamaño de la muestra utilizada, por lo que se sugiere continuar el estudio incrementando el tamaño de la muestra (tabla 5).

Tabla 5. Resultados del modelo de regresión logística para la identificación de los factores que influyen en la evolución desfavorable de la uveítis

Variables explicativas	B	E.T.	gl	Sig.	Exp (B)	I.C. 95 % para Exp (B)	
						Inferior	Superior
Sexo femenino	0 -0,863	0,541	1	0,111	0,422	0,146	1,220
Escolaridad	0 -0,289	0,243	1	0,234	0,749	0,465	1,206
Curso clínico crónico	1,710	0,543	1	0,002	5,531	1,907	16,040
Características de la inflamación	0 -0,103	0,671	1	0,878	0,902	0,242	3,362
Incumplimiento del tratamiento	1,134	0,660	1	0,086	3,108	0,853	11,323
Severidad	0,033	0,404	1	0,935	1,033	0,469	2,279
Localización de la inflamación (anterior)	1,140	0,354	1	0,001	3,128	1,563	6,258

Prueba de Hosmer y Lemeshow $X^2 = 4,368$, $gl = 7$, $p = 0,737$.

DISCUSIÓN

La evaluación de la prescripción fue adecuada en todos los prescriptores evaluados. Este resultado puede estar relacionado con el hecho de que en el momento de la investigación solo dos especialistas prescribían. Además, se trata de la consulta de mayor especialización en el país para la atención de las uveítis; de ahí que se haya tomado como referencia para la atención de pacientes y la capacitación de los profesionales de todo el territorio nacional, con vistas a extender los tratamientos protocolizados que se aplican en el servicio.

El hecho de que todas las prescripciones hayan sido correctas da una medida de la correspondencia que existe entre el nivel de especialización y la adherencia a los protocolos. No obstante, la prescripción se vio limitada en cuanto al uso de la terapia biológica, ya que esta no forma parte del cuadro básico de medicamentos y, por tanto, no se tuvo en cuenta en los protocolos de actuación vigentes. Esto infiere que se reconsidere la actualización de los protocolos e incluir como alternativa estos biofármacos que, aunque costosos, han demostrado su eficacia en casos particulares.

En la literatura revisada no se encontraron investigaciones que analicen desde el punto de vista evaluativo el tratamiento farmacológico de las uveítis crónicas y recurrentes no infecciosas, lo que limita la comparación de los resultados. *Foster*, en un estudio realizado en Harvard, encontró que la mayoría de los pacientes fueron tratados con inmunosupresores en monoterapia, seguido de aquellos que requirieron esteroides asociados a inmunosupresores,^{16,17} lo cual difiere del presente estudio donde predomina el uso de los esteroides como monoterapia seguido de la terapia combinada del esteroide con el inmunosupresor. Esta diferencia pudiera responder a la limitante de la inestable y, en ocasiones, carente disponibilidad de inmunosupresores, que debe influir en la prescripción. Lo planteado constituye una razón que justifica la inclusión de este factor como condición desfavorable para la prescripción adecuada por el facultativo.

En 14 pacientes (12,9 %) no se cumplió la prescripción de la terapia combinada, por la falta de disponibilidad del inmunosupresor en el momento de la prescripción, y en 6 pacientes (5,2 %) se debió utilizar la terapia biológica como alternativa, según criterios de indicación, y no se prescribió, pues no estaba incluido en los protocolos. El cuidado de estos pacientes requiere reducir la cantidad de esteroides necesarios para preservar la visión y, a su vez, evitar las complicaciones del tratamiento crónico con estos. En los casos en que no se logra esta relación riesgo-beneficio de manera adecuada, se pueden utilizar combinados con los inmunosupresores.¹⁸⁻²⁰ Este régimen debe ir dirigido a controlar los pasos claves en el proceso inflamatorio para evitar efectos adversos. Sin embargo, el 30 % de los pacientes son refractarios a estos regímenes inmunosupresores y cerca del 40 % de los pacientes pueden experimentar una recaída durante el curso de la enfermedad, y presentar daño ocular irreversible.²¹⁻²³

Investigadores señalan que, a partir de la introducción de los agentes biológicos, la estrategia terapéutica de los pacientes con uveítis no infecciosas se modificó. Por ejemplo, el factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) ha demostrado, en series de casos, estudios abiertos y pequeños estudios clínicos aleatorizados, eficacia y seguridad en casos idiopáticos y asociados a enfermedades autoinmunes, en la prevención de recaídas, ahorro de esteroides y pronóstico visual a largo plazo. En aquellos casos refractarios a tratamiento convencional (esteroides locales o sistémicos), los agentes con acción anti-TNF han demostrado ser útiles para el tratamiento de la uveítis y para evitar o reducir los brotes de esta.^{15,21}

Lehman, Biester y otros²⁴⁻²⁶ demostraron buena respuesta con mínimos efectos adversos utilizando Adalimumab (Humira®), anticuerpo monoclonal humanizado contra el TNF que se administra por vía subcutánea en pauta de 40 mg cada dos semanas. Estudios retrospectivos realizados por *Velásquez, Jan Lin* y otros²⁷ sobre el uso de infliximab y etanercept en uveítis demostraron buena respuesta clínica y una clara disminución del número de recaídas. *Smith*,¹⁶ en estudio doble ciego y controlado con placebo en un grupo de pacientes con uveítis asociada a artritis idiopática juvenil (AIJ), no encontraron diferencias entre el grupo tratado con etanercept *versus* el tratado con placebo. Existen estudios clínicos de otras terapias biológicas como anakinra (antagonista del receptor de la IL-1), atlizumab (bloqueante del receptor de la IL-6) o abatacept (inhibidor del ligando CD28 coestimulador de las moléculas de superficie de células T) que se mantienen en el campo experimental.

Apoyándonos en todos los criterios expuestos, debemos establecer estrategias que mejoren el alcance de esta opción terapéutica, valorar el costo de su importación, para casos muy particulares que lo requieran, incluirlos en el cuadro básico de medicamentos, actualizar los protocolos vigentes y al mismo tiempo investigar la eficacia de un anticuerpo monoclonal de producción nacional que pueda sustituir importación y sea útil en el control de la inflamación. No se tiene experiencia clínica suficiente en el uso de la terapia biológica en el centro y, por tanto, no se han realizado investigaciones en este campo a nivel nacional.

El inmunosupresor que más se utilizó como tratamiento combinado fue la ciclosporina, seguido del metotrexato y luego la azatioprina. Estos resultados solo difieren de otros estudios internacionales en cuanto a la selección del inmunosupresor. *PA Gaudio* y otros²⁹ reportan que la azatioprina fue la más utilizada, por la buena respuesta terapéutica que presenta en enfermedades como pars planitis y VKH, seguida por el metotrexato por su efectividad terapéutica y su alta disponibilidad. Además, utilizaron la ciclofosfamida, la ciclosporina y el micofenolato mofetil en menor medida.

Estas diferencias contrastadas pueden responder, entre otros criterios de selección, a la experiencia del especialista y a la reiterada influencia de la disponibilidad de inmunosupresores, criterio que también tienen en cuenta autores del estudio antes mencionado. El micofenolato mofetil es un medicamento utilizado con frecuencia en Estados Unidos por su eficacia en enfermedades como la nefritis lúpica y el trasplante de órganos, pero de escaso uso en Cuba para el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares por su alto costo.³⁰

El 15,5 % de la totalidad de los pacientes en estudio no cumplieron con el tratamiento prescrito. El 33,3 % incumplieron por falta de disponibilidad, por inexistencia de los medicamentos asignados en la institución. En tanto el 83,3 % de los incumplidores respondieron a la presencia de RAM. Es válido aclarar que hubo pacientes en quienes se consignó más de una causa de incumplimiento.

Al comparar los hallazgos de otros autores,^{19,31} se observa que coinciden con los resultados presentes. La suspensión del tratamiento por efectos secundarios, la intolerancia y el rechazo o abandono por parte del paciente a su utilización, y la ineficacia terapéutica se refieren como las principales razones de incumplimiento terapéutico. Mencionan además que por los múltiples efectos colaterales que presentan se limita su uso en muchas ocasiones,³¹ lo cual no fue razón de peso en este estudio, ya que los prescriptores conocían los criterios de indicación y reflejaban su intencionalidad en su uso.

En relación con los pacientes estudiados que presentaron RAM en virtud de los grupos farmacológicos en los esquemas terapéuticos o terapia escalonada realizada, y el análisis de su imputabilidad, solo se pretende dar una panorámica del tipo de medicamento que se consumía al momento de la RAM.

El grupo que más RAM aportó fue el de los corticoesteroides en un 57 %, seguido de los inmunosupresores en un 39 %. No existieron RAM imputables a los AINES. En el grupo de inmunología ocular y uveítis del doctor *Stephen Foster*, de la Universidad de Harvard, fueron estudiados los efectos adversos producidos por los inmunosupresores más empleados (metotrexate, azatioprina, ciclofosfamida, clorambucilo y ciclosporina-A) en el tratamiento de las uveítis.¹⁹ De los datos que arrojó el análisis de este estudio se concluyó que la mayoría de los agentes inmunosupresores utilizados tienen perfiles de riesgo similares a los esteroides y una ocurrencia relativamente menor de efectos adversos irreversibles.^{17,32-34}

Se considera factible hallar la razón de riesgo en la actual investigación, pues este resultado está influido por el reducido número de pacientes que utilizaron esta terapia. Resultarían así los inmunosupresores los que mayor probabilidad aporten RAM por encima de los corticoesteroides. La prednisolona en tableta fue la que mayor número de RAM aportó seguido por la dexametasona colirio al igual que el metotrexate. Solo el 4,3 % fue provocado por midriáticos ciclopléjicos. Solo un paciente (4,3%) presentó vómitos probablemente por la azatioprina.

Según la literatura, pueden presentarse diferentes reacciones adversas provocadas por los midriáticos ciclopléjicos en niños e individuos susceptibles, entre las que se encuentran síntomas sistémicos y raras veces manifestaciones severas como hipotensión y cuadros de depresión respiratoria. Además, puede producir sequedad de la boca, fiebre, irritabilidad, delirio, taquicardia, eritema facial, retención urinaria y también decrecer la absorción de medicamentos vía oral. La atropina está contraindicada en el glaucoma de ángulo estrecho y en los casos de hipersensibilidad conocida.^{18,19}

De los pacientes que presentaron RAM, la dexametasona fosfato ocasionó cataratas, directamente asociada a la dosis, uso combinado tópico, sistémico, y al tiempo de tratamiento, en particular peligroso en niños y diabéticos. Otro efecto hallado fue la queratitis punteada en menor frecuencia. El fosfato sódico de prednisolona aumentó la presión intraocular. Las uveítis intermedia y posterior se vieron beneficiadas con la administración local de esteroides periorbitales e intravítreos. En el presente estudio no se reportaron RAM por dichos fármacos. Como el corticosteroide se absorbe de manera localizada, existen escasos efectos colaterales como plantea la literatura.^{18,20}

Los principales efectos adversos detectados en el presente estudio se relacionaron con el uso de tabletas de prednisolona. La hipertensión arterial, la retención de sodio y la hiperglucemia fueron clasificadas como RAM leve y moderada de intervalos de aparición acelerada y tardía respectivamente; solo existió una paciente diabética descompensada con una RAM reportada de grave que requirió hospitalización. Otros autores también reportan efectos similares en estudios realizados. El uso prolongado de esteroides sistémicos puede afectar una gran cantidad de órganos y provocar diferentes efectos adversos; por ejemplo, pueden desarrollar una osteoporosis con dosis de 7,5 mg/día.^{12,13,18}

Aunque los casos graves de uveítis crónicas no infecciosas requieren el uso de corticosteroides en sus distintas formas de presentación, una cantidad importante de estos casos son esteroide-dependientes. Debe quedar claro que el objetivo principal es el de limitar su uso dentro de lo posible. En los casos en que no se

logra esta relación riesgo-beneficio de manera adecuada, se justifica el uso de los inmunosupresores y de la terapia biológica.

Las RAM causadas por los inmunosupresores fueron la infección de vías urinarias y los síntomas gastrointestinales. Por ejemplo, 5 pacientes (22 %) que consumieron metotrexate presentaron estomatitis, diarreas, aumento de enzimas hepáticas, leucopenia y hematuria, RAM clasificadas como sistémicas, moderadas y de aparición tardía, lo cual no coincide con la literatura consultada, la que reporta que el metotrexato es la mejor elección, ya que es conveniente para el paciente su dosis de una vez por semana, pues en general es bien tolerada y económica con respecto a otras drogas. Si esto no resulta, las alternativas son azatioprina, leflunomida, ciclosporina, micofenolato mofetil o clorambucil. Los posibles efectos colaterales son, en su mayoría, la intolerancia gastrointestinal, lo que coincide con la actual investigación. La azatioprina puede también ser eficaz, pero solo como alternativa a otros inmunosupresores como el metotrexato. Otra opción para pacientes que no toleran el metotrexato es micofenolato mofetil.^{19,20,35} Quizás en este estudio, como el metotrexato fue el inmunosupresor más utilizado, resultó el que más aportó RAM. Fue pequeño el número de pacientes que usaron este tipo de terapia, por lo que se requiere ampliar la muestra para resultados más confiables.

La ciclosporina provocó en 3 pacientes (13 %) hipertensión arterial, aumento de la creatinina, cefaleas y temblores, efectos de aparición tardía y moderada intensidad. Una de las ventajas de la ciclosporina es que su efecto terapéutico comienza a los pocos días. Reduce la inflamación con eficacia comparable a los esteroides y con frecuencia se utiliza combinada con esteroides u otros inmunomoduladores. Sin embargo, tiene el inconveniente que puede producir algunos efectos adversos como hipertensión arterial y nefrotoxicidad,^{14,33} lo cual coincide con la presente investigación. Una alternativa a la ciclosporina es tacrolimus, que ha sido menos estudiado para el tratamiento de la uveítis, pero que ha demostrado ser eficaz para reducir la inflamación que no responde a ciclosporina. Sus efectos son similares.^{33,19,20} En el estudio no se utilizó terapia biológica, por lo que no se pudo monitorear la aparición de reacciones adversas a dichos medicamentos.

Frank Lee, Foster y Charles Stephen reafirman que los corticosteroides forman la piedra angular en el tratamiento para la uveítis no infecciosa, pero sus seguridades y los efectos adversos representan un riesgo considerable. Como resultado, los tratamientos locales de la inflamación ocular pueden ser más beneficiosos que riesgosos, pues se considera una alternativa válida antes que la utilización por vía sistémica a altas dosis y a largo plazo, por los efectos adversos sistémicos que provocan. El deseo de evitar estos efectos secundarios sistémicos motivó la búsqueda continua de nuevos fármacos utilizables con una seguridad perfeccionada, pero no está exenta de provocar complicaciones oculares.¹⁷

La inyección intravítrea de corticosteroides se utiliza en casos extremos de uveítis crónica posterior. Las inyecciones intravítrea demostraron ser efectivas durante tres a seis meses, pero no lo son a largo plazo. Al ser más invasivo el método, existe la posibilidad de complicaciones más graves que con las inyecciones perioculares, como son las endoftalmitis o los desprendimientos de retina. Este riesgo es mínimo si se toman las precauciones adecuadas en cuanto a métodos de esterilización y seguimiento.^{19,20}

Se desarrollaron recientes implantes intravítrea que administran esteroides al segmento posterior durante 30 meses. Aunque esto permite un efecto antiinflamatorio a largo plazo, la implantación es quirúrgica, lo que puede traer aparejadas serias complicaciones. Este tratamiento es preferible para la pars planitis, donde el 60 % de los casos puede sufrir una enfermedad crónica

progresiva y el 30 % restante experimenta una evolución con exacerbaciones múltiples. Se demostró que este tratamiento tiene un efecto beneficioso en el curso y en la función visual de los pacientes con complicaciones vítreo-retinianas asociadas a pars planitis.³⁴ Janet T Holbrook y otros, en *Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial*, realizó un estudio comparativo aleatorizado y controlado que evalúa la efectividad de una nueva terapia local (implantan acetónido de fluocinolona intraoculares, Retisert®) primer implante aprobado por FDA, para la uveítis no-infecciosa, y libera pequeñas dosis de acetónido de fluocinolona durante dos años y medio controlando la uveítis. Los ensayos evidenciaron que evitó efectos secundarios sistémicos potenciales de terapias alternativas, pero tenía una alta proporción de efectos secundarios oculares locales contra el protocolo de la terapia sistémica para la uveítis no infecciosa. Cada implante cuesta \$18,250 usd, lo cual limita considerablemente su uso, refleja además el efecto inmediato de terapia, no el control a largo plazo de enfermedad, por lo que aún no se considera el ideal.³⁰

Estos resultados coinciden con lo planteado en la literatura, en cuanto a que los inmunosupresores son una alternativa para el manejo de las enfermedades inflamatorias oculares crónicas, ya que la mayoría logran mantener un control adecuado, que se refleja funcionalmente en la estabilización o mejoría de la capacidad visual. Las complicaciones significativas para la modificación o suspensión del medicamento esteroideo o inmunosupresor justifica su uso en relación con el riesgo-beneficio. Sin embargo, esto no impide a los pacientes seguir utilizando antiinflamatorios esteroideos y/o no esteroideos, que son la base del manejo de las enfermedades inflamatorias, pero sí reduce la dosis y el tiempo de uso; por lo tanto, sus efectos son adversos.

No existen estudios nacionales ni internacionales publicados de factores predictivos o relacionados con una evolución desfavorable de las uveítis en particular. No obstante, es conocido que las características o patrones de presentación de las uveítis pueden verse afectadas por numerosos factores, entre los que podríamos citar los sociodemográficos, la genética, los aspectos étnicos, culturales y geográficos, los factores ambientales y los criterios diagnósticos y de clasificación.²⁴ Es por eso que la realización de estudios epidemiológicos de las uveítis han demostrado ser de extrema importancia en la determinación de sus causas y prevalencia, así como para determinar las estrategias de manejo individualizadas.

D.C. Gritz y otros³⁴ reportan que en un estudio epidemiológico de incidencia y prevalencia de la uveítis basado en la población más grande en los Estados Unidos, la incidencia de uveítis era aproximadamente tres veces mayor que las estimaciones anteriores y aumentó en pacientes de edad avanzada. Las diferencias más grandes estaban en los grupos etario más envejecido. La literatura incluye numerosos estudios epidemiológicos a escala mundial referentes a los patrones de uveítis en general, pero no de factores pronósticos evolutivos. Cuba tampoco recoge datos estadísticos, al menos publicados, en este campo.

No se encontraron estudios publicados de factores predictivos o relacionados con una evolución desfavorable de las uveítis en particular, lo cual dificulta la comparación. Solo se halló un estudio donde MH Otten, FH Prince y otros³⁵ identifican los factores predictivos de la respuesta al etanercept en los pacientes con artritis juvenil idiopática. El sexo femenino predijo una respuesta desfavorable al etanercept, mientras que la menor edad en el momento de inicio de la enfermedad predijo una muy buena evolución. Consideraron que el factor que mejor predijo la respuesta desfavorable al etanercept fue la AJI de inicio sistémico; estos pacientes tuvieron 3 veces más riesgo de no responder.

Se concluye que no existen errores en la prescripción de los casos tratados con uveítis crónicas y recurrentes no infecciosas atendidos en el Servicio de Uveítis e Inflamaciones Oculares en el período estudiado. Las causas más frecuentes de incumplimiento terapéutico son la suspensión del tratamiento por efectos adversos y la falta de disponibilidad de inmunosupresores y de alternativa terapéutica biológica. El curso clínico crónico y la localización anterior pueden considerarse como un factor pronóstico en una evolución clínica desfavorable en la población estudiada.

RECOMENDACIONES

Presentar los resultados de la investigación a directivos de la institución con el fin de establecer prioridades basadas en evidencias para la asignación de fármacos no disponibles; valorar la inclusión de la terapia biológica como alternativa terapéutica en el cuadro básico de medicamentos de la institución y por tanto se pueda incluir en los protocolos de actuación del servicio; continuar el estudio para ampliar el número de pacientes y lograr mejor predicción de factores relacionados con una evolución desfavorable en las uveítis crónicas y recurrentes no infecciosas; desarrollar investigaciones con diseños epidemiológicos que permita controlar la variable localización de la uveítis; diseñar protocolo de ensayo clínico con el objetivo de evaluar la eficacia de un anticuerpo monoclonal de producción nacional en el tratamiento de estas entidades como opción terapéutica, y diseñar evaluaciones económicas (descripción de costo, análisis de costo-utilidad, costo-efectividad) de la terapia inmunomoduladora de las uveítis en Cuba.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Furones Mourelle JA, Pérez Peña J. Necesidad de la farmacoepidemiología. En: La farmacoepidemiología como base científica para alcanzar un uso racional de los medicamentos en el sistema sanitario cubano. La Habana: MINBAS-MINSAP; 2001. p. 1-12.
2. Laporte JR, Tognoni G. Principios de la epidemiología del medicamento. Madrid: Masson-Salvat; 1993.
3. Cruz Barrios MA. Estudios de la utilización de medicamentos. En: La farmacoepidemiología como base científica para alcanzar un uso racional de los medicamentos en el sistema sanitario cubano. La Habana: MINBAS-MINSAP; 2001. p. 14-26.
4. Jiménez López G, Alfonso Orta I. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia. La Habana: MINSAP; 2011.
5. Díaz-Valle D, Méndez R, Benítez J. Principios básicos del tratamiento y algoritmo terapéutico. En: Actualización en el tratamiento de las uveítis. Informe presentado en el 83 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Las Palmas, Canarias; 2007.
6. Fernández Pérez SR, de Dios Lorente JA, Peña Sisto L, García Espinosa SM, León Leal M. Causas más frecuentes de consulta oftalmológica. MEDISAN [Internet]. 2009 [citado 6 de marzo de 2013];13(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol13_3_09/san10309.htm

7. Arellanes-García L, Padilla-Aguilar G, Navarro-López P, Espinoza-Martínez C. Comparación de la eficacia de la prednisolona y la rimexolona en el tratamiento de iridociclitis aguda en pacientes HLA-B27 positivos. *Gac Méd Méx [Internet]*. 2005 [citado 6 de marzo de 2013];141(5):[aprox. p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00163813200500050003&lng=es
8. Machado NP, Téllez Germán A, Castaño JC. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Infectio [Internet]*. 2008 [citado 6 de marzo de 2013];10(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S012393922006000300006&script=sci_pf
9. Kim EC, Foster SC: Immunomodulatory Therapy of Ocular Inflammatory Diseases: Evidence-based Medicine. Recommendations for use. *Int Clin Ophthalmol [Internet]*. 2006;46 (2):141-64.
10. Falcón Almeida Y, Casado Hernández I, Macías Llanes ME, Santana Guerra BR. Surgimiento del Centro de Inmunología y Productos Biológicos: un caso ejemplar de institucionalización de la ciencia en el Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey. *Rev Hum Med [Internet]*. 2009 [citado 6 de marzo de 2013];9(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172781202009000200004&lng=es
11. Peralta ML, Carbajal PP. Adherencia a tratamiento. *Rev Cent Dermatol Pascua [Internet]*. 2008 [citado 6 de marzo de 2013];17(3):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2008/cd083b.pdf>
12. Quintana Setién C, Fernández-Brito JE. Adherencia terapéutica farmacológica antihipertensiva en adultos de atención primaria y factores relacionados con su incumplimiento. *Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]*. 2009 [citado 6 de abril de 2014];28(2):[aprox. 2 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002009000200007&lng=es
13. Ben Angela J, Neumann CR, Mengue Sotero S. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. *Rev Saúde Públ [Internet]*. 2012 [citado 6 de abril de 2014];46(2):[aprox. 10 p.]. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000200010&lng=es
14. Ricardo Arencibia J, Vega Almeida RL, Araújo Ruiz JA, Corera Álvarez E, Anegón FM. Hitos de la ciencia cubana en el siglo XXI, una revisión a partir de los trabajos más Citados en Scopus en el período 2001-2005. *Rev Cubana Inform Cienc Sal [Internet]*. 2012 [citado 6 de marzo de 2013]; 23(1):[aprox.3p.]. Disponible en: <http://www.rcics.sld.cu/index.php/acimed/article/view/234/204>
15. Diario Juventud Rebelde. Cuba inaugurará planta de producción de anticuerpos monoclonales [Internet]. 2013 [citado 15 de marzo de 2013]:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.juventudrebelde.cu/cuba/2010-09-20/cuba-inaugurara-planta-de-produccion-de-anticuerpos-monoclonales/>
16. Pirjo T. Anti-TNF Treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis and Associated Uveitis Clinical Perspectives on Growth, Uveitis, and Drug Survival. Academic Dissertation. University of Helsinki, Faculty of Medicine [Internet]. 2008 [citado 12 de julio de 2014]. Disponible en: <https://helda.helsinki.fi/handle/10138/22847>

17. Lee F, Foster CS. Tratamiento farmacológico de la uveítis: Tipos de medicación adecuada para la uveítis, su utilización apropiada y control de efectos colaterales. *Pharmacother* [Internet]. 2011 [citado 12 de julio de 2014];11(7): [aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20367272>
18. Calvo Hernández LM, Bautista Salinas RM, Suárez Cabrera M. Uveítis: un reto para el internista. Madrid: *Ann Med Internat* [Internet]. 2008 [citado 12 de julio de 2014];25(3): [aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021271992008000300009&lng=es
19. Gómez Ordóñez S, Gutiérrez Álvarez ÁM, Valenzuela Plata EL. Corticoides: 60 años después, una asignatura pendiente. *Rev Cubana Cienc Salud* [Internet]. 2007 [citado 12 de julio de 2014];5(3): [aprox. 2 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1692-72732007000300006&script=sci_arttext
20. Bell Gillian M, Reynold G, Isaacs JD. Biologic therapies in non-rheumatic diseases: lessons for rheumatologists? *Nature Reviews Rheumatology* [Internet]. 2011 [citado 12 de julio de 2014];7(9): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.nature.com/nrrheum/journal/v7/n9/full/nrrheum.2011.106.html>
21. Lleó Pérez A, Hernández Pérez D, Hernández Martínez F, Navarro Palop C, Marcos JA, Pallas Ventayol C. Manifestaciones clínicas y angiográficas en tres pacientes con coroidopatía serpiginosa. *Rev Oftalmológica* [Internet]. 2011 [citado 12 de julio de 2014];2(1): [aprox. 2p.]. Disponible en: <http://www.oftalmo.com/seo/archivos/maquetas/0/6200971D-35BA-CB68-1BB7-000048CB2110/articulo.html>
22. Maldonado MJ. Adalimumab y otros inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa: ¿Qué podemos esperar de los nuevos tratamientos de las uveítis no infecciosas? *Stodium Ophthalmologicum* [Internet]. 2009 [citado 12 de julio de 2014];27(4): [aprox. 2 p.]. Disponible en: www.oftalmo.com/stodium/stodium2009/stud09-4/stodium%202009-4.pdf#page=49
23. Fernando Herrero M, Virginia Lozano S, Rodríguez Arteaga E. Tratamientos, preparación y administración de los fármacos más habituales en el hospital de día reumatológico. *Semin Fund Esp Reumatol Cursos* [Internet]. 2009 [citado 12 de julio de 2014];2(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: www.springerlink.com/index/U004372705QU1134.pdf
24. Suhler Eric B, Lowder Careen Y, Goldstein Debra A, Giles Tracy, Lauer Andreas K, Kurz Paul A, Pasadhika S. Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicentre, open-label, prospective trial. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2013 [citado 12 de julio de 2014];2(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://bjo.bmj.com/content/early/2013/02/01/bjophthalmol-2012-302292.full>
25. Dobner BC, Max R, Becker M, Heinz C, Veltrup I. A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2013 [citado 12 de julio de 2014];97(2): [aprox. 4p.]. Disponible en: <http://bjo.bmj.com/content/97/2/134.full>
26. Villanueva Herrai S, Pérez Feliu A, Hernández Garfella M, Bernalte Sesé A, Blasco Segura P. Adalimumab en el tratamiento de las uveítis autoinmunes refractarias. Grupo Español de Farmacoepidemiología (GEFE) 54 Congreso de la SEFH. Zaragoza [Internet]. 23 septiembre 2009 [citado 12 de julio de 2014]: [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.sefh.es/54congresolnfo/documentos/ponencias/445.pdf>

27. Velásquez Franco CJ, Monsalve P, Salazar Martínez GI, Rivera A, Zuluaga L, Durán C, et al. Uveítis y terapia anti-TNF. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2011 [citado 12 de julio de 2014];18(1): [about 12 p.]. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S01218123201100010005&lng=en
28. Jan L. TNF α blockade in human diseases: An overview of efficacy and safety. Clin Immunol. 2008;126(1):13-30.
29. Gaudio PA. A review of evidence guiding the use of corticosteroids in the treatment of intraocular inflammation. Ocul Immunol Inflammation 2004;12:169-92.
30. Hemmati Housman D, Dunn James P. Biologic therapy for uveítis. Expert Review of Ophthalmology. 2010 [citado 12 de julio de 2014];5(2):225-39. Disponible en: <http://www.expert-reviews.com/doi/full/10.1586/eop.10.6>
31. Rodríguez García A. Tratamiento inmunosupresivo e inmunomodulador en pacientes con enfermedades inflamatorias oculares. Avances [Internet]. 2011 [citado 12 de julio de 2014];5(16): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://hsj.com.mx/Content/Images/Rev%2016%20Tratamiento%20inmunosupresivo%20e%20inmuno%20modulador%20en%20pacientes.pdf>
32. Cobo-Ibáñez T, Muñoz-Fernández S, Hidalgo-Barrero V, Martín-Mola E. Tratamiento a medio y largo plazo con infliximab y metotrexato en uveítis posteriores y/o crónicas rebeldes al tratamiento convencional. Med Clin (Barc). 2006;126:34-5.
33. Robert N, Wong Gavin WK, Wright JM. El tratamiento con ciclosporina aumenta la presión arterial. Resúmenes Cochrane [Internet]. 2010 [citado 12 de julio de 2014]. Disponible en: <http://summaries.cochrane.org/es/CD007893/el-tratamiento-con-ciclosporina-aumenta-la-presion-arterial>
34. Marín Jiménez I. Efectos secundarios paradójicos de los fármacos biológicos anti-TNF-alfa. EII [Internet]. 2012 [citado 12 de julio de 2014];11(2):95-104. Disponible en: http://www.eiialdia.com/ArticulosPDF/Vol11-2/Revisiones_11-2_1.pdf
35. Otten MH, Prince FH, Van Suijlekom-Smit LW. Factors Associated with Treatment Response to Etanercept in Juvenile Idiopathic Arthritis. JAMA. 2011;306(21):2340-7.

Recibido: 3 de marzo de 2014.

Aprobado: 20 de abril de 2014.

Dra. *Mireya Benítez Cartaya*. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41 Marianao, La Habana, Cuba. Correo electrónico: mireya.benitez@infomed.sld.cu