



Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA)

Grupo de superficie ocular

***ESTUDIO DE LOS RESULTADOS DEL
TRATAMIENTO CON FÁRMACOS
INMUNOMODULADORES BIOLÓGICOS EN LA
ENFERMEDAD AUTOINMUNE OCULAR***

*Trabajo Fin de Máster presentado por Lucía Ibares Frías para optar al grado de
Máster en subespecialidades oftalmológicas por la Universidad de Valladolid, en el
área de oftalmología.*

Dirigido por: Dr José María Herreras Cantalapiedra

Valladolid, 29 de agosto de 2014

Agradecimientos

Me gustaría que estas palabras sirvieran para expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han colaborado directa o indirectamente en la realización de éste trabajo.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi tutor del proyecto, Dr Herreras Cantalapiedra por su gran generosidad, apoyo continuo, disponibilidad, humanidad y sus sabios consejos, que por supuesto tendré muy en cuenta.

A la Dra Calonge por enseñarme a “pensar más y mejor”, mirar no sólo patologías sino seres humanos y no ceder en el objetivo de encontrar respuestas.

A mis dos compañeras del Máster en subespecialidades oftalmológicas Cristina y Lidia por ser no sólo compañeras sino amigas. Lo mismo del resto de compañeras del Máster de retina y refractiva Clara M, Clara V y Jazmin por estar siempre ahí.

A Sonia Labrador, residente del Hospital Clínico Universitario de Valladolid por su colaboración en la recogida de datos y consejo en la realización del trabajo. También al resto de residentes del HCUV por enriquecer cada día mis conocimientos y motivarme a mejorar.

A Marifé de la Sección de Metodología y Bioestadística de la Unidad de apoyo a la Investigación por su tiempo, ayuda y explicaciones en el análisis estadístico de los datos.

Al Prof Pastor, gracias por trasmitirme rectitud y proporcionarme un estímulo continuo para mejorar cada día.

Al personal del área clínica del IOBA y del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Alberto, Rubén, Victoria, Ángela, Guadalupe Eva, María, Maku, Maribel, Lucía, Nacho, Lurdes, Chus, Rosa....gracias a todos, por vuestra ayuda.

Y por último y no menos importante a Javi, a mis padres y a Ana por su incondicional apoyo, ayuda y estímulo, sobre todo en los malos momentos.

A todos vosotros, muchas gracias, de corazón.

Índice

Índice

1.IMPRESOS	pág.8
2.CURRICULUM VITAE	pág.11
3.RESUMEN	pág.13
4.ABREVIATURAS	pág.15
5. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	
5.1.JUSTIFICACIÓN	pág.19
5.2.HIPÓTESIS	pág.21
5.3.OBJETIVOS	pág.22
6.INTRODUCCIÓN- ESTADO ACTUAL DEL TEMA	
6.1.UVEÍTIS	
6.1.1. CONCEPTO DE UVEÍTIS	pág.24
6.1.2.CLASIFICACIÓN DE LAS UVEÍTIS.....	pág.24
6.1.3.GRADUACIÓN DE LA INFLAMACIÓN.....	pág.29
6.1.4.EPIDEMIOLOGÍA DE LAS UVEÍTIS	pág.31
6.1.5. DIAGNÓSTICO DE LAS UVEÍTIS	pág.32
6.1.5.a. Pruebas complementarias	pág.32
6.1.5.b. Pruebas de imagen	pág.34
6.1.6.TRATAMIENTO DE LAS UVEÍTIS	pág.34
6.2.ENFERMEDADES AUTOINMUNES DE LA SUPERFICIE OCULAR Y CÓRNEA	
6.2.1.PENFIGOIDE DE LAS MEMBRANAS MUCOSAS	
6.2.1.1. Concepto PMM.....	pág.36
6.2.1.2. Epidemiología del PMM.....	pág.36
6.2.1.3. Diagnóstico del PMM	pág.36
6.2.1.4. Manifestaciones clínicas del PMM	pág.36
6.2.1.5..Tratamiento del PMM	pág.37
6.2.2. ÚLCERA DE MOOREN	
6.2.2.1..Concepto de la úlcera de Mooren	pág.38
6.2.2.2. Epidemiología de la úlcera de Mooren.....	pág.38
6.2.2.3. Manifestaciones clínicas de la úlcera de Mooren.....	pág.38
6.2.2.4.Diagnóstico de la úlcera de Mooren.....	pág.38

6.2.2.5. Tratamiento de la úlcera de Mooren.....	pág.39
6.2.3. QUERATITIS ULCERATIVA PERIFÉRICA	
6.2.3.1. Concepto de la QUP	pág.39
6.2.3.2. Clínica de la QUP	pág.40
6.2.3.3. Diagnóstico de la QUP	pág.40
6.2.3.4. Tratamiento de la QUP	pág.40
6.3. NUEVOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS	
6.3.1. TNF α Y CD20.....	pág.41
6.3.2. FÁRMACOS BIOLÓGICOS.....	pág.41
6.3.3. ANTICUERPOS MONOCLONALES	pág.42
6.3.3.1. Etanercept.....	pág.42
6.3.3.2. Infliximab.....	pág.43
6.3.3.3. Adalimumab	pág.44
6.3.3.4. Rituximab.....	pág.45
7. MATERIALES Y MÉTODOS	
7.1.DISEÑO DEL ESTUDIO.....	pág.47
7.2. ASPECTOS ÉTICOS.....	pág.47
7.3. SELECCIÓN DE LA MUESTRA	pág.47
7.4. RECOGIDA DE DATOS DE LAS HISTORIAS CLÍNICAS	pág.48
7.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS	pág.52
7.5.1.Datos secundarios	pág.52
7.6. ESTUDIO ESTADÍSTICO	pág.53
8. RESULTADOS	
8.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA A ESTUDIO	
8.1.1. Datos epidemiológicos.....	pág.55
8.1.2. Descripción de la muestra en relación a los fármacos biológicos.....	pág.57
8.1.3. Tratamiento con inmunomodulación clásica	pág.59
8.2. RESULTADOS DE LA EFECTIVIDAD DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS	pág.61
8.2.1. Reducción y retirada del tratamiento corticoideo e inmunomodulador.	pág. 62
8.2.2. Comparación de la AVMC, células en cámara anterior y vitreo y carga inmunomoduladora antes del tratamiento con fármacos biológicos y al final del estudio.....	pág.63
8.2.3. Variación a lo largo de los 24 primeros meses.....	pág.64
8.3. RESULTADO DE LA EFECTIVIDAD DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS SEGÚN EL DIAGNÓSTICO DE LOCALIZACIÓN	

8.3.1. Uveítis anterior.....	pág.66
8.3.2. Uveítis intermedia.....	pág.67
8.3.3. Uveítis posterior.....	pág.68
8.3.4. Panuveítis.....	pág.69
8.3.5. Córnea y conjuntiva.....	pág.70
8.4.RESULTADO DE LA EFECTIVIDAD DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN FUNCIÓN DEL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO	
8.4.1.Enfermedad de Behçet	pág.71
8.4.2. Artritis Idiopática Juvenil	pág.72
8.4.3. Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada	pág.73
8.5.COMPLICACIONES Y RESULTADOS DE LA ENCUESTA DE SATISFACCIÓN	pág.74
9. DISCUSIÓN	
9.1.DISCUSIÓN	pág.76
9.2.LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	pág.82
10.CONCLUSIONES.....	pág.83
11. BIBLIOGRAFÍA.....	pág.85
12.ANEXOS	pág.89

1. Impresos

SOLICITUD DE DEFENSA Y EVALUACIÓN DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER
Reglamento sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo Fin de Máster, aprobado en Consejo de Gobierno de 12 de Junio de 2008. Modificado en Comisión Permanente de 20 de enero de 2012 (BOCyL 20 de febrero de 2012)

DATOS DEL ALUMNO:

D./D ^a . : Lucía Ibares Frías	
DNI: 71122224Z	
MÁSTER: Máster en subespecialidades oftalmológicas	
CENTRO: Hospital Clínico Universitario de Valladolid e Instituto de Oftalmobiología Aplicada	

Solicita la presentación y evaluación del Trabajo Fin de Máster, una vez superados todos los créditos necesarios para la obtención del título de Máster, salvo los correspondientes al propio trabajo.

DATOS DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER:

TÍTULO: Estudio de los resultados del tratamiento con fármacos inmunomoduladores biológicos en la enfermedad autoinmune ocular	
Tutor/a: D./D ^a . José María Herreras Cantalapiedra	DNI:09271358N
Si el Comité del Título ha autorizado la cotutela(*):	
Tutor/a 2: D./D ^a .	DNI:

DOCUMENTACIÓN QUE SE ADJUNTA:

<input checked="" type="checkbox"/> Memoria del Trabajo Fin de Máster en formato electrónico.
<input type="checkbox"/> Otro material relevante realizado en el marco del Trabajo Fin de Máster.
<input type="checkbox"/> Informe/s del tutor/es.

En Valladolid a 29 de agosto de 2014

Firma del alumno/a

Vº Bº Tutor/a

Sr. Coordinador de Título del Máster en

AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA EXPOSICIÓN PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

(Art. 6.2 del Reglamento de la UVA sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo Fin de Máster)

D./Dña. José María Herreras Cantalapiedra en calidad de Tutor de la alumna_

D. /Dña. Lucía Ibares Frías del Máster en Subespecialidades oftalmológicas Curso académico 2013-2014

CERTIFICA haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado “Estudio de los resultados del tratamiento con fármacos inmunomoduladores biológicos en la enfermedad autoinmune ocular”

y estar de acuerdo con su exposición pública en la convocatoria de septiembre

En Valladolid a 29 de agosto de 2014

Vº Bº

Fdo.: José María Herreras Cantalapiedra

El/La Tutor/a

2. Currículum Vitae

Fecha y lugar de nacimiento: Valladolid, 20-07-1980

Formación académica

1998-2004 Licenciada en Medicina. Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid
2005-2009 Programa de Formación de Especialista en oftalmología.
2013-2014 Máster en subespecialidades oftalmológica

Experiencia laboral

Junio 2013- momento actual **Médico Adjunto Licenciado Especialista de Área.**
Oftalmología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Publicaciones

1. **Uveítis postestreptocócicas.** Capítulo de la Ponencia del 90 Congreso de la Sociedad Española de oftalmología (S.E.O)
2. **Fármacos inmunomoduladores.** Capítulo de la Mesa redonda 90 Congreso de SEO

Comunicaciones a congresos

1. **Bilateral granulomatous panuveitis in the context of Lymphoma, sarcoidosis and tuberculosis".** 12th International Ocular Inflammation Society Congress and 27th Spanish Uveitis Group Special Meeting. 27 febrero.1 marzo 2014, Valencia
2. **Respuesta cicatricial tras la implantación de segmentos intraestromales con cross linking del colágeno corneal previo y posterior a la implantación.** 29 Congreso SECOIR. 14-17 mayo. 2014. Alicante
3. **Cross linking del colágeno corneal en un modelo animal experimental".** 29 Congreso SECOIR. Simposio SECOIR Joven. 14-17 mayo. 2014. Alicante
4. **Quantitative and qualitative study of wound healing after Ferrara ring implantation in hens.** Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting. Mayo 2014 Orlando. Florida. EEUU
5. **Sección de cornea y superficie ocular en ARVO 2014.** Reunión REVISIÓN de los congresos internacionales de oftalmología. El Escorial. Mayo 2014

Presentaciones como ponente o profesorado en Cursos de formación continuada

1. **Complicaciones de la queratoplastia".** VI Curso teórico-práctico de queratoplastia y técnicas quirúrgicas sobre la superficie corneal. 3 febrero 2014, IOBA- Universidad de Valladolid
2. **"Detención y manejo de las complicaciones intra y post operatorias de la cirugía de la catarata"** 7 abril 2014. III Curso teórico-práctico de cirugía extracapsular del cristalino, IOBA- Universidad de Valladolid
3. **Ojo rojo y Caso clínico "Panuveítis bilateral granulomatosa en contexto de sarcoidosis, tuberculosis y linfoma".** Sesión del Curso de formación continuada en oftalmología 2013/2014

Asistencia a cursos y a Congresos

1. **12TH International Ocular Inflammation Society Congress.** Marzo 2014, Valencia
2. **Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting 2014.** Orlando, Florida, EEUU. 26,5 CME

3. Resumen

3. Resumen

Objetivo: Establecer la eficacia y seguridad de los fármacos biológicos etanercept, infliximab, adalimumab y rituximab en la enfermedad autoinmune ocular en la Unidad de Inmunología Ocular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV)

Diseño: Estudio retrospectivo de investigación clínica observacional.

Material y método: Treinta y tres pacientes con enfermedad autoinmune ocular tratados con infliximab, adalimumab, etanercept y rituximab fueron identificados de la Unidad de Inmunología Ocular del HCUV. Se recogieron datos epidemiológicos, datos relacionados con el tratamiento con fármacos biológicos, con otras medicaciones inmunomoduladoras coadyuvantes y con otros tratamientos para el control de la patología ocular. Posteriormente se registraron datos de cada exploración oftalmológica desde la visita previa al tratamiento biológico hasta el 1 de julio del 2014. Estos datos fueron: estado general, fármaco biológico y dosis, otras medicaciones coadyuvantes y dosis, Agudeza visual mejor corregida (AVMC) y celularidad en la cámara anterior y vítreo. Posteriormente, se obtuvieron unos datos secundarios: porcentaje de pacientes con otros fármacos inmunomoduladores y corticoides, porcentaje de pacientes que reducen la dosis, porcentaje de pacientes en los que se consigue retirar estos fármacos y la carga inmunomoduladora. Para el estudio estadístico se usó el programa estadístico SPSS 20 para MAC. Se consideraron las diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 33 pacientes, 15 hombres y 18 mujeres. La localización más frecuente fue la panuveítis y la causa, idiopática. Existió mejoría de los parámetros analizados en la mayoría de los pacientes con resultados estadísticamente significativos en reducción de carga inmunomoduladora con infliximab y células en cámara anterior y carga inmunomoduladora con adalimumab. El infliximab obtuvo mejores resultados que el adalimumab en los primeros 24 meses de uso y el adalimumab hasta el final del estudio, en determinadas uveítis específicas. Complicaciones se observaron en 14.70% pacientes, siendo graves en 5.88%.

Conclusiones: El infliximab y adalimumab son 2 fármacos efectivos y seguros en el control de la enfermedad autoinmune ocular.

4. Abreviaturas

4. Abreviaturas

AIJ: Artritis Idiopática Juvenil

AR: Artritis Reumatoide

AVMC: Agudeza Visual Mejor Corregida

AZP: Azatioprina

CA: Cámara Anterior

CCA: Celularidad en cámara anterior

CSA: Ciclosporina

CVA: Celularidad en vítreo anterior

EA: Espondilitis Anquilosante

HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valladolid

IM: Inmunomodulación

M±DE: Media mas menos desviación estándar

MMF: Micofenolato de mofetilo

MTX: Metotrexato

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

PHS: Síndrome de Presunta Histoplasmosis Ocular

PMM: Penfigoide de las Membranas Mucosas

Pred: prednisona

PU: Panuveítis

QUP: Queratitis Ulcerativa Periférica

SUN: *Standarization of Uveitis Nomenclature*

TAC: Tacrólimus

TBC: Tuberculosis

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

UA: Uveítis anterior

UI: Uveítis Intermedia

UP: Uveítis Posterior

VA: Vítreo Anterior

5. Justificación hipótesis y objetivos

5. Justificación, hipótesis y objetivos

5.1 JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades autoinmunes oculares constituyen un grupo heterogéneo de patologías con gran potencial de morbilidad ocular y pérdida visual. En algunas entidades como el penfigoide de membranas mucosas y la queratitis ulcerativa periférica, existe además un alto riesgo de pérdida anatómica del ojo y otras, al ser el primer signo de una vasculitis sistémica, pueden ser un marcador de enfermedades potencialmente letales.^{1, 2}

La gravedad de todas estas situaciones, cuando son adecuadamente diagnosticadas y tratadas puede ser minimizada sensiblemente.

Los corticoides, en términos generales, son los fármacos más eficaces para controlar la inflamación. Sin embargo, cuando son empleados por períodos prolongados de tiempo, ocasionan en la totalidad de los pacientes unos efectos secundarios intolerables. Y es en este punto donde surge la necesidad de emplear otra alternativa terapéutica más segura y, al menos, igual de eficaz como la inmunosupresión, o más correctamente, la inmunomodulación. Las sustancias inmunomoduladoras son fármacos con capacidad de mejorar o disminuir las funciones del sistema inmunitario; pueden ser inmunoestimuladores o inmunodepresores. Los que vamos a emplear en el caso de las enfermedades autoinmunes son los inmunodepresores, con el objetivo de disminuir o evitar la respuesta inmunitaria anormalmente elevada. En muchos casos, sólo la inmunomodulación es eficaz y en otros muchos, incluso la inmunomodulación clásica no es eficaz o no es bien tolerada.³

Gracias a la mejoría progresiva del conocimiento básico del sistema inmune, surgen las terapias biológicas con anticuerpos monoclonales como alternativa a éstos tratamientos comentados anteriormente. Las terapias biológicas incluyen gran variedad de fármacos con mecanismos de acción diferentes, siendo los más comunes los anticuerpos monoclonales dirigidos contra marcadores de superficie celular o las formas recombinantes de moléculas inhibitorias naturales. Entre los fármacos biológicos, los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), han

demostrado resultados prometedores para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias.³

Desde el primer caso clínico publicado en relación con los fármacos anti TNF α para el tratamiento de enfermedad autoinmune ocular con el infliximab,⁴ el número de publicaciones ha aumentado exponencialmente en los últimos años incluyendo el etanercept^{5, 6} y el adalimumab^{6, 7} y después otros anticuerpos monoclonales con otro mecanismo de acción, como el inhibidor del CD20, rituximab. ⁸A pesar de todos estos artículos, existe una falta de recomendaciones basadas en la evidencia en relación con el uso de los fármacos biológicos para el manejo de la enfermedad autoinmune ocular. Estos medicamentos no están aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) ni por la agencia europea del medicamento para la indicación de enfermedad autoinmune ocular, siendo medicamentos empleados con indicación diferente a la autorizada y que necesitan, por lo tanto, aceptación individual de cada paciente. Este problema, es debido sobre todo, a la dificultad de planificar ensayos clínicos randomizados a causa del pequeño número de pacientes y la gran heterogeneidad clínica que existe en éstas patologías. Debido a todo lo expuesto anteriormente, es de gran importancia tener información clara de los resultados del empleo de éstos fármacos en los diferentes estudios y en cada centro en particular.^{5, 6}

Por ello, se plantea la realización de una revisión sistemática de la efectividad y seguridad de los fármacos biológicos en la enfermedad autoinmune ocular la Unidad de Inmunología Ocular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

5.2 HIPÓTESIS

La hipótesis general de trabajo es que los fármacos inmunomoduladores biológicos como tratamiento de la enfermedad autoinmune ocular constituyen una alternativa segura y eficaz para el control de la inflamación.

5.3 OBJETIVOS

Con el fin de comprobar la hipótesis propuesta, se plantearon los siguientes objetivos de trabajo:

OBJETIVO GENERAL

- Analizar si los fármacos inmunomoduladores biológicos como tratamiento de la enfermedad autoinmune ocular constituyen una alternativa eficaz y segura

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar un análisis epidemiológico de los pacientes con enfermedades autoinmunes oculares que han sido tratados con fármacos biológicos en la Unidad de Inmunología Ocular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid
2. Analizar la respuesta al tratamiento de los diferentes fármacos inmunomoduladores biológicos estudiados, en términos de reducción o retirada de otros fármacos inmunomoduladores clásicos, mejoría de agudeza visual, celularidad y carga inmunomoduladora.
3. Comparar los resultados de cada fármaco en función del diagnóstico de localización
4. Comparar los resultados de cada fármaco biológico en función del diagnóstico etiológico
5. Descripción de las principales complicaciones oftalmológicas y generales que presentaron los pacientes tratados con fármacos biológicos
6. Evaluación de la encuesta telefónica de satisfacción

6. Estado actual del tema

6. Estado actual del tema

A continuación se describen unos conceptos generales de varias enfermedades autoinmunes oculares; como las uveítis, el penfigoide de las membranas mucosas (PMM), úlcera de Mooren y queratitis ulcerativa periférica. Éstos apuntes se centran en la definición de éstas patologías, su clasificación, diagnóstico y su tratamiento. También se incluyen los conceptos de terapia biológica, los anticuerpos monoclonales y unos apuntes sobre el infliximab, el adalimumab y el etanercept como representantes de los anticuerpos monoclonales anti TNF α y el rituximab como representante del anticuerpo monoclonal anti CD20, fármacos biológicos cuya efectividad y seguridad va a ser estudiada en este trabajo. No se pretende en ningún caso hacer una revisión exhaustiva del tema, sino proporcionar la información necesaria para comprender el trabajo realizado.

6.1. UVEÍTIS

6.1.1 CONCEPTO DE UVEÍTIS

La úvea es en la capa media del globo ocular y está formada por estructuras vasculares pigmentadas que incluyen el iris, el cuerpo ciliar y la coroides.

Uveítis es un término general para describir la inflamación de la úvea. El campo de las uveítis incluye múltiples enfermedades, algunas de las cuales, están causadas directamente por agentes infecciosos, y otras parecen ser inmuno-mediadas, en ocasiones asociadas con enfermedades sistémicas como por ejemplo espondiloartropatías seronegativas, sarcoidosis, enfermedad de Adamantiades-Behçet, etc, y en otros casos, son patologías limitadas exclusivamente al globo ocular.

6.1.2 CLASIFICACIÓN DE LAS UVEÍTIS

Existen actualmente varios esquemas para la clasificación de las uveítis. Algunos están basados en la anatomía (región de la úvea implicada), otros en el curso clínico (aguda, crónica o recurrente), la etiología (infecciosa o no infecciosa) o la histología (granulomatosa o no granulomatosa). La rápida expansión de la información clínica publicada en relación a las

uveítis usando diferentes clasificaciones en los diferentes estudios, lleva a la necesidad de ensayos clínicos de carácter aleatorio con el objeto de mejorar el entendimiento del curso, pronóstico y tratamiento de éstas patologías. En 2005 surgió el grupo de trabajo para la estandarización de la nomenclatura de las uveítis, *Standardization of Uveitis nomenclature* (SUN) con la intención de desarrollar un sistema de clasificación, descriptores, sistemas de gradación estandarizada y terminología.⁹

Este sistema ha sido adaptado por la mayoría de los especialistas en uveítis en todo el mundo.

Siguiendo las recomendaciones del *International Uveitis Study Group* (IUSG)⁹ las uveítis se clasifican anatómicamente según el sitio predominante de inflamación (Tabla 1)

1. Se clasifican en **uveítis anteriores** cuando la localización primera de la inflamación es la cámara anterior. Las uveítis anteriores pueden tener una amplia gama de manifestaciones, desde un ojo blanco, tranquilo con baja reacción inflamatoria sólo aparente en una exploración minuciosa, a un ojo rojo doloroso con inflamación severa o moderada. En este grupo se incluyen las irítis (inflamación confinada en la cámara anterior), iridociclitis y ciclítis anteriores (cuando abarca también el espacio retrocristaliniano), queratouveítis (afecta además a la córnea) y esclerouveítis (cuando además afecta a la esclera).

2. Se clasifican como **uveítis intermedias** cuando la inflamación predomina en el vítreo. La inflamación de la porción media (parte posterior del cuerpo ciliar, pars plana) del ojo se manifiesta clínicamente como visión de moscas volantes y el ojo aparentemente está tranquilo externamente. En esta localización se incluyen las pars planítis, ciclítis posteriores y vitrítis. La pérdida visual en esta localización suele ser resultado de edema macular crónico o menos frecuentemente de la formación de cataratas.

3. Se denominan **uveítis posteriores** cuando la inflamación se localiza primariamente en la retina o la coroides con grados variables de actividad celular en el vítreo. Se engloban en este grupo las coroiditis focales, multifocales o difusas, coriorretinitis, retinocoroiditis, retinitis, neurorretinitis y vasculitis. El edema macular, las vasculitis retinianas, y la neovascularización coroidea o retiniana son complicaciones estructurales de determinadas uveitis que no se consideran como esenciales para la clasificación anatómica de las uveitis posteriores.

4. Cuando la inflamación afecta a la cámara anterior, el vítreo y la retina o coroides simultáneamente, sin que haya un sitio predominante de inflamación, se denominan **panuveítis**. Cuando existe inflamación simultánea en cámara anterior y vítreo en la

ausencia de afectación retiniana o coroidea debe ser denominada como uveítis anterior e intermedia, pero no panuveítis.¹⁰

TIPO	SITIO PRIMARIO DE INFLAMACIÓN	INCLUYE
Uveítis Anterior	Cámara anterior	Iritis Iridociclitis Ciclitis anterior Queratouveítis Esclerouveítis
Uveítis Intermedia	Vítreo	Pars planitis Ciclitis posterior Vitritis
Uveítis Posterior	Retina o coroides	Coroiditis focal, multifocal o difusa Coriorretinitis Retinocoroiditis Retinitis Neurorretinitis Vasculitis retiniana
Panuveítis	Cámara anterior, vítreo y retina o coroides	

Tabla 1.- Clasificación anatómica de las uveítis. (Modificada de *The SUN Working Group Anatomic Classification of Uveitis*.¹⁰

Según su **inicio**, las uveítis se clasifican en bruscas o insidiosas y ,según su **duración**, en limitadas cuando el episodio dura menos o igual a 3 meses, y persistentes, cuando el episodio dura más de 3 meses.¹⁰

En cuanto a su **curso**, las uveítis se clasifican en agudas, cuando el episodio se caracteriza por un inicio brusco y una duración limitada que normalmente se resuelve en unas semanas o meses; recurrentes, cuando se producen episodios repetidos separados por periodos de inactividad sin tratamiento de igual o más de 3 meses de duración; crónicas, cuando la uveítis es persistente con periodos de recidiva en menos de 3 meses tras la retirada del tratamiento.

10

Las uveítis se clasifican según el **tipo de inflamación/patología** en granulomatosas o no-granulomatosas. Estos términos no son totalmente adecuados, puesto que no son verdaderos granulomas lo que aparece en la inflamación definida como granulomatosa. En las uveítis anteriores, las células inflamatorias adheridas al epitelio corneal en conglomerados se denominan precipitados retrocorneales (PRKs). La apariencia de dichos PRKs ha sido usada para clasificar el proceso inflamatorio como granulomatoso o no-granulomatoso. El tipo más

común de precipitados, los no-granulomatosos, es el caracterizado por agrupaciones finas y blancas de linfocitos, células plasmáticas y pigmento. Estos precipitados pueden formarse en cualquier enfermedad o causa de uveítis anterior. Los PRKs granulomatosos son agrupaciones grandes, de apariencia grasienta constituida por linfocitos, células plasmáticas y células gigantes epiteloideas (también denominados precipitados en grasa de carnero). Otros hallazgos oculares sugestivos de inflamación granulomatosa son los nódulos de iris (nódulos de Bussacca o Köppe), los granulomas coroideos y los grandes “snowballs” vítreos. El hallazgo de inflamación granulomatosa sugiere determinadas patologías como diagnóstico, aunque la ausencia de inflamación granulomatosa no las excluye.¹¹ Dentro de las uveítis granulomatosas, existen además, diferentes formas; como por ejemplo, la inflamación granulomatosa difusa que aparece en la enfermedad de Vogt Koyanagi- Harada (VKH) y la oftalmia simpática y los granulomas zonales, que se pueden ver en las uveítis inducidas por el cristalino.

Según su **lateralidad** las uveítis pueden ser bilaterales, cuando afectan a ambos ojos, o unilaterales, cuando afectan solo a un ojo.¹¹

En relación con la **edad, sexo y raza**, hay determinadas entidades de uveítis que afectan más a un determinado grupo (Tabla 2). Así, uveítis de aparición típica en la infancia son la artritis idiopática juvenil (AIJ) o la *pars planitis*, en contraposición a otras que se dan a edad más avanzada como la coroidopatía en perdigonada (coroidopatía tipo *birdshot*), la coroidopatía serpiginosa o el linfoma intraocular. Uveítis típicas del sexo masculino son las asociadas a HLA-B27 +/espondiloartropatías seronegativas, y en general las uveítis agudas o recurrentes, mientras que la uveítis asociada a la artritis idiopática juvenil es prácticamente exclusiva del sexo femenino; además, en general, son más frecuentes en este sexo las uveítis crónicas. En razas oscuras son más frecuentes uveítis como el VKH o la sarcoidosis, mientras que en razas más claras es más frecuente el síndrome de presunta histoplasmosis ocular (PHO).¹¹

En cuanto a la clasificación **etiológica** de las uveítis, aunque determinada principalmente por las pruebas complementarias, puede ser guiada por la localización anatómica, el inicio, la duración, el curso, el tipo de inflamación y la lateralidad (Tabla 2). Según su mecanismo patofisiológico, se clasifican en infecciosas, causadas por virus, bacterias, hongos, protozoos o helmintos, autoinmunes, traumáticas de tipo quirúrgico o no-quirúrgico, idiopáticas, cuando se desconoce la causa de la inflamación y mascaradas, cuando no es primariamente inflamatoria.

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA	
Uveítis Anterior	Idiopática HLA-B27 +/-Espondiloartropatías seronegativas Artritis idiopática juvenil (AIJ) <i>Herpes simplex/zoster</i> Facogénica Sarcoidosis Traumática
Uveítis Intermedia	Idiopática Ciclítis de Fuchs Sarcoidosis Uveítis asociada con esclerosis múltiple
Uveítis Posterior	Toxoplasmosis Vasculitis retiniana Idiopática Síndrome de presunta histoplasmosis ocular (POHS) Toxocariasis Retinitis por citomegalovirus Coroidopatía serpiginosa Epiteliopatía placoide multifocal posterior aguda (APMPPE) Necrosis retiniana aguda (NRA) Coroidopatía en perdigonada (coroidopatía tipo <i>birdshot</i>) Sarcoidosis
Panuveítis	Idiopática Sarcoidosis Vogt-Koyanagi-Harada Coroiditis multifocal con panuveítis Enfermedad de Adamantiades-Behçet Tuberculosis
CURSO	
Agudas o Recurrente	La mayoría de los casos de uveítis anteriores (idiopática, HLA-B27 +/- Espondiloartropatías seronegativas, etc) Toxoplasmosis Síndromes de puntos blancos (APMPPE, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes) Necrosis retiniana aguda Endoftalmitis postquirúrgica aguda Traumáticas
Crónicas	Artritis idiopática juvenil Ciclítis de Fuchs Coroidopatía en perdigonada (coroidopatía tipo <i>birdshot</i>) Coroidopatía serpiginosa Tuberculosis Endoftalmitis postquirúrgicas por gérmenes lentos Linfoma intraocular Oftalmía simpática Coroiditis multifocal Sarcoidosis Pars planitis Vogt-Koyanagi-Harada

TIPO DE INFLAMACIÓN/PATOLOGÍA	
No-granulomatosas	Ciclítis de Fuchs Artritis Idiopática Juvenil HLA-B27 +/-Espondiloartropatías seronegativas
Granulomatosas	Sarcoidosis Oftalmía simpática Uveítis asociada con esclerosis múltiple Facogénica Cuerpo extraño intraocular Vogt-Koyanagi-Harada Sífilis Tuberculosis Herpes Otros agentes infecciosos

Tabla 2.- Ejemplos de la etiología más frecuente según localización anatómica, curso, y tipo de inflamación.

Según la **extensión de la enfermedad**, las uveítis pueden ser exclusivamente oculares, como la pars planitis, la ciclitis de Fuchs o la oftalmía simpática; o sistémicas, como la enfermedad de Adamantiades-Behçet, artritis reactiva, tuberculosis o sarcoidosis.

6.1.3. GRADUACIÓN DE LA INFLAMACIÓN

La inflamación de las uveítis puede ser graduada por la presencia de células (Tabla 3) y *flare* o proteínas (Tabla 4) en cámara anterior¹⁰, y por la presencia de células (Tabla 5) y opacidad en vítreo.¹²

La intensidad de la reacción celular en la cámara anterior se gradúa de acuerdo con el número de células inflamatorias que se visualizan en la lámpara de hendidura con una iluminación de un haz de 1mm X 1mm a la máxima intensidad a 45-60º de angulación. El *flare* o proteínas en la cámara anterior se gradúa en función de la capacidad de visualizar las estructuras de la cámara anterior, iris y cristalino también, de 0 a 4, siendo 4 la visualización de fibrina en cámara anterior (tabla 4).¹⁰

El grupo SUN no llegó a un consenso sobre el sistema de graduación de las células en vítreo. Sin embargo el *National Institutes of Health* (NIH) estableció un sistema de graduación de las células y *flare* en el vítreo que fue posteriormente adoptado por el grupo SUN.¹²

La graduación de la opacidad vítreo se basa en la facilidad para visualizar el nervio óptico y la retina posterior con el uso de un oftalmoscopio indirecto y una lente de 20 dioptrías, y su comparación con fotos, siendo los grados posibles desde 0, trazas, 1+, 2+, 3+ y 4+, cuando las estructuras no son visibles.

GRADO Células	CÉLULAS POR CAMPO (1x1 mm)
0	<1
0.5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

Tabla 3.- Graduación de las células en cámara anterior, según el esquema del grupo para la estandarización de la nomenclatura de las uveítis (*SUN working group*).¹⁰

GRADO Flare	DESCRIPCIÓN
0	Ausencia
1+	Apenas visible
2+	Moderado (detalles claros de iris y cristalino)
3+	Marcado (detalles borrosos de iris y cristalino)
4+	Intenso (presencia de fibrina)

Tabla 4.- Graduación del *flare* en cámara anterior según el esquema del SUN.¹⁰

GRADO	CÉLULAS POR CAMPO
0	<1
0.5+	1-20
1+	21-50
2+	51-100
3+	100-250
4+	>250

Tabla 5.- Graduación de las células en vítreo según el sistema de graduación del laboratorio de inmunología del *National Eye Institute*, Bethesda, Maryland.¹²

Según este esquema, se considera una uveítis **inactiva** cuando no existe en cámara anterior ninguna o pocas células, es decir, $\leq 0.5+$, sin que haya un consenso de celularidad en vítreo para la inactividad. Cuando existe un empeoramiento de dos pasos en cámara anterior (células o *flare*) o en vítreo (células u opacidad) se considera como una uveítis **activa en**

empeoramiento. Cuando existe una disminución de la inflamación de dos pasos o disminución hasta la inactividad, se supone una uveítis **activa en mejoría**. Se asume que una uveítis está en **remisión** cuando cumple criterios de enfermedad inactiva durante al menos 3 meses sin tratamiento de la enfermedad ocular.¹⁰

6.1.4 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS UVEÍTIS

La incidencia media estimada de las uveítis es de aproximadamente 14-17 casos por 100.000 habitantes al año. En los Estados Unidos se calcula de unos 200 casos por 100.000 habitantes al año, llegando a unos 730 casos por 100.000 habitantes al año en la India.¹³

Afectan predominantemente a adultos en edades comprendidas entre los 20 y los 60 años de edad. Las uveítis representan la cuarta causa de ceguera legal en pacientes entre 20 y 60 años y la quinta causa de ceguera en países desarrollados en el total de la población, representando el 10-15% de casos de ceguera total (definición del *World Health Authority*) y más del 20% de las cegueras legales,¹ con un coste anual de 242,6 millones de dólares sólo en Estados Unidos.

13

Las causas principales asociadas a la disminución de visión en las uveítis son el edema macular, la catarata y la combinación de ambas. Otro tipo de entidades que pueden dar lugar a pérdida de visión en estos pacientes son, entre otras, el glaucoma, la queratopatía en banda, la vitritis severa, el desprendimiento de retina, la neuropatía óptica, las membranas epirretinianas, la fibrosis submacular o la neovascularización coroidea.²

Numerosos estudios han intentado determinar la prevalencia de los distintos tipos de uveítis, pero a menudo los datos varían de uno a otro en función de si fue realizado en un centro de referencia o no; la localización geográfica del mismo también es una variable condicionante; por ejemplo, entidades como la enfermedad de Adamantiades-Behçet o el VKH, son mucho más comunes en Japón que en Europa o los Estados Unidos.^{11, 13}

En general, las causas idiopáticas se encuentran más frecuentemente en las uveítis anteriores y las causas infecciosas en las uveítis posteriores. En la mayoría de los estudios la localización más frecuente de uveítis es la cámara anterior.¹¹

6.1.5 DIAGNÓSTICO DE LAS UVEÍTIS

El diagnóstico de las uveítis puede hacerse en varios niveles: etiológico, topográfico, en función de la actividad inflamatoria, etc. Este apartado se refiere únicamente al primero de ellos.

Una historia adecuada y detallada acompañada de una exploración completa proporciona la base para la correcta y precisa utilización de los test diagnósticos en uveítis. Se deberá evitar por otro lado, el uso indiscriminado de pruebas complementarias sin la orientación adecuada que puedan conducir a la interpretación errónea de los resultados y a la prescripción de un tratamiento incorrecto. Es importante orientar la petición de pruebas diagnósticas en función de las etiologías que se sospechan como más probables y de acuerdo con el tipo de uveítis ante el que nos encontremos en concreto.

Existen multitud de tests diagnósticos orientados a encontrar una etiología de las uveítis; a continuación se hace una breve reseña de los más frecuentemente utilizados.

6.1.5.1 Pruebas complementarias

- **Bioquímica:** determinados test analíticos pueden ser de ayuda para el diagnóstico de enfermedades asociadas con las uveítis. Existen indicadores de actividad de un proceso inflamatorio como ,por ejemplo, la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína-C reactiva, y otros reactantes de fase aguda. También existen otros parámetros, como los niveles de enzima convertidora de angiotensina (ECA), que son datos que ayudan al diagnóstico de enfermedades específicas como es el caso de la sarcoidosis.¹¹
- **Serologías:** son necesarias para descartar patología infecciosa en algunos tipos de uveítis. Es imprescindible, por ejemplo, ante cualquier tipo de panuveítis o uveítis posterior realizar la serología de sífilis, una enfermedad todavía muy prevalente, considerada como una de las “grandes simuladoras” en el ojo, puesto que puede producir casi todos los tipos morfológicos de respuesta inflamatoria. Otras serologías importantes son, por ejemplo, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de las hepatitis A (VHA), B (VHB) y C (VHC), Rickettsia, Bartonella o Borrelia.¹¹

- **Autoanticuerpos:** el factor reumatoide (FR), anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) y anticuerpos anti-núcleo (ANA) son algunos de los autoanticuerpos que ayudan al diagnóstico de diferentes enfermedades, como la artritis reumatoide, la granulomatosis ANCA positivas o el Lupus Eritematoso Sistémico (LES).¹¹
- **Biopsia:** el diagnóstico de algunos tipos de uveítis requiere confirmación histológica, como la sarcoidosis, o el linfoma intraocular primario de la retina.
- **Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):** se ha convertido en una de las herramientas fundamentales en la investigación biomédica. Proporciona un método simple de amplificar un segmento específico de ADN, siendo de especial interés en la detección de material genético de organismos infecciosos en los fluidos oculares. Ayuda a confirmar el diagnóstico en el caso de uveítis infecciosas, especialmente de etiología herpética.
- **Análisis de líquidos intraoculares:** la evaluación de los líquidos intraoculares tiene un gran potencial diagnóstico. Así, por ejemplo, se ha demostrado que la determinación de anticuerpos en líquidos intraoculares puede ayudar a diagnosticar entidades de causa infecciosa, como la toxoplasmosis, donde la producción intraocular de anticuerpos antitoxoplasma sugiere que una lesión ocular activa es causada por la toxoplasmosis (Coeficiente de Goldmann-Witmer); este mismo análisis se ha usado para el diagnóstico de virus de la familia herpes. También en determinados casos, donde la inflamación intraocular puede ser similar en caso de enfermedad autoinmune, infección o proceso maligno, es imprescindible el análisis histopatológico del humor acuoso o vítreo, el cultivo de los mismos en medios especiales para el aislamiento de bacterias u hongos, e incluso, técnicas de PCR para determinar la etiología.
- **Test cutáneos:** algunos test cutáneos son la base del diagnóstico de enfermedades como la tuberculosis. Su uso no es sólo útil en el diagnóstico de la etiología de la uveítis, sino también como prevención en el caso de que sea necesario la instauración de tratamientos inmunomoduladores, especialmente los fármacos biológicos de los que señalaremos posteriormente, que puedan potencialmente agravar una tuberculosis latente.¹¹
- **Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs):** recientemente se han desarrollado *kits* comerciales para detectar la infección latente por tuberculosis con mayor sensibilidad y especificidad que el test cutáneo de la tuberculina. Los

más usados son el TSPOT.TB (Oxford Immunotech, Oxford, UK) y el QuantiFERON Gold (Cellestis, Victoria, Australia).¹⁴

6.1.5.2 Pruebas de imagen

- **Radiografía de tórax:** la radiografía de tórax es imprescindible para el diagnóstico y la evaluación de determinadas enfermedades con uveítis asociadas tales como la sarcoidosis y la tuberculosis.¹¹
- **Tomografía axial computerizada:** en aquellos casos en que la radiografía proporcione imágenes confusas, o su nivel de definición no sea el suficiente, se justifica su uso.¹¹
- **Resonancia magnética nuclear (RMN):** la RMN cerebral ayuda en ocasiones al diagnóstico de enfermedades relacionadas con las uveítis o con su tratamiento tales como la esclerosis múltiple o algunos tipos de vasculitis retinianas asociados a vasculitis cerebral, como el síndrome de Susac.¹¹

6.1.6 TRATAMIENTO DE LAS UVEÍTIS

El estándar de tratamiento y primer escalón de las uveítis no infecciosas son **los corticoides** ya sean tópicos, regionales o sistémicos. Los corticoides son eficaces y deben ser reservados para determinadas situaciones específicas que pueden ser agrupadas en tres categorías terapéuticas: el control de la inflamación postoperatoria, las patologías que cursen con anomalías de la regulación del sistema inmune y en entidades donde se combinan mecanismos inflamatorios e inmunes. En la Unidad de Inmunología Ocular del HCUV los corticoides se indican para el control de la inflamación postoperatoria, como terapia de inducción de otros tratamientos y como tratamiento de procesos agudos e intercurrentes. A pesar de su gran eficacia están relacionados con importantes efectos secundarios, especialmente cuando su uso es prolongado.³

El siguiente escalón lo constituyen los fármacos **inmunomoduladores (a veces llamados inmunosupresores) o ahorradores de corticoides**. Su uso como fármacos de primera línea está indicado en determinadas patologías con grave repercusión de la visión y riesgo de la pérdida de la integridad anatómica del ojo como la enfermedad de Behçet con complicaciones retinianas, la oftalmía simpática, el síndrome de VKH, la escleritis necrotizante y/o queratitis

ulcerativa periférica asociada a la artritis reumatoide, la granulomatosis con poliangitis, la poliarteritis nodosa (PAN), policondritis recidivante con escleritis, la artritis idiopática juvenil(AIJ) asociada a iridociclitis que no responde a terapia convencional, el penfigoide de las membranas mucosas (PMM) y la úlcera bilateral de Mooren. Sin embargo, a pesar de estas indicaciones específicas, estos fármacos están sobre todo indicados en casos de patologías que requieran terapia corticoidea crónica vía sistémica, pacientes con dependencia crónica a los corticoides tópicos y aquellos que requieran múltiples dosis de corticoide periocular.¹³

Los fármacos inmunomoduladores, para los cuales hay suficiente información para justificar su uso en el tratamiento de enfermedad inflamatoria ocular, se presentan junto con su mecanismo de acción simplificado, en el anexo 1.

En función de la clase de fármaco se pueden dividir en

- Citotóxicos, donde se incluyen los alquilantes como la ciclofosfamida y el clorambucil y los antimetabolitos como la azatioprina (AZP), el metotrexato (MTX), la leflunomida y el micofenolato de mofetil (MMF).
- No citotóxicos, donde se incluyen los antibióticos, inhibidores de la calcineurina como la ciclosporina (CSA), el tacrólimus (TAC), el sirólimus y la dapsona.
- Adyuvantes, donde hay que destacar la bromocriptina, el ketoconazol y la colchicina.³

El último escalón lo constituyen los **fármacos biológicos moduladores de la respuesta inmune** cuyo desarrollo tiene como objetivo la modulación del sistema inmune a través del bloqueo selectivo de citoquinas pro-inflamatorias involucradas en la patogenia de determinadas uveítis. Los más usados son los fármacos anti-TNF- α , como el infliximab o el adalimumab o los nuevos como el gomalizumab o el certolizumab. También existen anticuerpos selectivos contra otras citoquinas; anti-IL-17 (AIN-475), anti-IL-2 (daclizumab), o anti-IL-6R (tocilizumab). Además se han desarrollado fármacos biológicos contra moléculas de adhesión como es el caso del efalizumab (anti-CD-11a), o contra moléculas de superficie de linfocitos, en el caso del rituximab (anti-CD-20), alemtuzumab (anti-CD-52) o abatacept (anti-CTLA-4).³

Este estudio se va a centrar específicamente en la descripción de la eficacia y seguridad de tres fármacos anti TNF α ; el etanerpect, el infliximab y el adalimumab y un fármaco anti CD20; el rituximab, todos ellos en el tratamiento de enfermedades autoinmunes oculares. Por ello solo nos vamos a centrar en presentar unos conceptos básicos sobre estos fármacos.

6.2 ENFERMEDADES AUTOINMUNES DE LA SUPERFICIE OCULAR Y CÓRNEA

6.2.1 PENFIGOIDE DE LAS MEMBRANAS MUCOSAS

6.2.1.1 Concepto de PMM

El PMM es una enfermedad autoinmune crónica cicatrizante de las membranas mucosas y de la piel. Constituye un grupo heterogéneo de enfermedades con diferentes manifestaciones y autoanticuerpos como el penfigoide bulloso, que preferentemente afecta a la piel y en menor medida a la mucosa oral y el penfigoide cicatricial ocular (PCO), que afecta primariamente a la conjuntiva y posteriormente, hasta diez años después de la primera manifestación y con menor frecuencia, a las mucosas oral, nasal y del esófago.¹⁵

6.2.1.2 Epidemiología de PMM

Es difícil estimar la incidencia exacta de esta patología debido a la dificultad de reconocerla en las primeras etapas, de hecho, muchos casos no se diagnostican hasta que alcanzan lo que es categorizado como grado III de la enfermedad. La incidencia descrita en los diferentes estudios es variable; desde 1 de cada 8000, 1 de cada 15000, 1 de cada 20000 hasta 1 de cada 46000 pacientes oftalmológicos.

La edad de presentación son los 60-70 años. Las mujeres se afectan más que los hombres. No se ha encontrado ninguna predilección racial ni geográfica.¹⁶

6.2.1.3 Diagnóstico de PMM

El diagnóstico clínico debe ser apoyado por el análisis inmunohistoquímico para comenzar el tratamiento. El diagnóstico de confirmación se basa en el hallazgo de uno o varios inmunorreagentes, C3, IgG, IgM y/o IgA, en la membrana basal del epitelio, mediante técnicas de inmunofluorescencia o tinción inmunoperoxidasa de una biopsia de conjuntiva.¹⁷ Una confirmación adicional puede ser encontrar en el suero del paciente el anticuerpo que se une a la banda proteica 205-kDa de lisados conjuntivales o epidérmicos (el anticuerpo anti -B4).

^{17, 18}

6.2.1.4 Manifestaciones clínicas del PMM

La enfermedad ocular del PMM típicamente se presenta como una conjuntivitis crónica recurrente unilateral. Se definen 4 estadios de la enfermedad; el estadio 1 se caracteriza por fibrosis conjuntival, en el estadio 2 aparece un acortamiento del fornix conjuntival, en el estadio 3 aparece un simbléfaron y en el estadio 4 es característico el anquilobléfaron y la

queratinización de la superficie ocular. Otros hallazgos que se pueden encontrar en PMM es un ojo seco evaporativo por obstrucción de las glándulas de meibomio, triquiasis, entropion, queratopatía secundaria, neovascularización corneal e incluso ulceración y cicatrización de la superficie.¹⁷⁻¹⁹

6.2.1.5 Tratamiento del PMM

Es importante enfatizar que el PMM es una enfermedad autoinmune sistémica que deberá ser tratada con medicación sistémica para evitar su progresión. A continuación se describe la pauta de tratamiento más extendida actualmente.

Se considera como primer escalón del tratamiento, el manejo del síndrome seco de manera agresiva con lágrimas artificiales sin conservantes de manera frecuente. La blefaritis y meibomitis crónica y el ojo seco evaporativo secundario también deberán ser tratadas con una correcta higiene palpebral y en algunos casos será necesario añadir doxiciclina vía oral por su acción de inhibición de las metaloproteinasas e incluso otros antibióticos tópicos o vía oral para tratar la posible colonización de los párpados y glándulas de meibomio. Por último, la terapia inmunomoduladora sistémica estará indicada en casos de confirmación anatomopatológica de la enfermedad con signos de progresión. La terapia inmunomoduladora, se podrá comenzar con corticoides 1mg/kg/día y ciclofosfamida 2mg/kg/día que deberá ser ajustada en función de la respuesta terapéutica y tolerancia del medicamento. Posteriormente si se ha controlado la inflamación conjuntival se podrá disminuir la dosis e incluso cambiar la ciclofosfamida por un inmunomodulador por vía oral con menor toxicidad sistémica como el metrotexato, el micofenolato de mofetil, la dapsona. Se deberá mantener el tratamiento inmunomodulador como mínimo 2 años.

También en casos no respondedores a la ciclofosfamida se ha descrito la inmunoglobulina intravenosa sola o en combinación con rituximab.¹⁶

Algunos autores han propuesto el tratamiento quirúrgico para las manifestaciones oculares del PMM como la tarsectomía para la corrección del entropion, peritomías para proporcionar una barrera a la neovascularización corneal, queratectomías superficiales, etc. Estas cirugías no solo suelen fallar sino que pueden empeorar la enfermedad en caso de que el paciente no este suficientemente inmunosuprimido.¹⁸

6.2.2 ÚLCERA DE MOOREN

6.2.2.1 Concepto de úlcera de Mooren

La úlcera de Mooren es una queratitis crónica, ulcerativa, progresiva, que comienza periféricamente y progresa centralmente y circunferencialmente. Es una enfermedad idiopática, que ocurre en ausencia de una patología sistémica. Su patogenia no está aclarada actualmente. No está asociada a escleritis.¹⁶

6.2.2.2 Epidemiología de úlcera de Mooren

Se describen dos tipos de úlcera de Mooren; la primera se define como la forma limitada y se caracteriza por ser unilateral, con síntomas leves o moderados y buena respuesta al tratamiento médico o quirúrgico. El segundo tipo, definido como atípico o maligno, se caracteriza por ser bilateral aunque los dos ojos pueden no afectarse simultáneamente, produce más dolor, afecta generalmente a gente joven y responde peor al tratamiento, pudiendo llegar a la perforación corneal.

Es difícil precisar la real incidencia de esta entidad debido a la dificultad de definir criterios unificados para definirla y la pobre documentación de los casos y el seguimiento de dichos pacientes.¹⁶

Suele ocurrir en todos los grupos de edad, aunque la gran mayoría se presentan en edades comprendidas entre los 40-70 años. También, la enfermedad se presenta en cualquier sexo, pero los hombres se afectan con más frecuencia que las mujeres. La localización más frecuente es el limbo interpalpebral seguido del limbo inferior y superior.¹⁶

6.2.2.3 Manifestaciones clínicas de la úlcera de Mooren

La úlcera de Mooren comienza típicamente como un infiltrado grisáceo en forma de medialuna en la córnea periférica. Posteriormente se produce una ruptura del epitelio con *melting* corneal, dando lugar a la característica úlcera periférica en forma de semiluna. La úlcera progresa circunferencialmente, centralmente y menos frecuentemente hacia la esclera. En la zona de avance se suelen producir cicatrización en forma de epitelización corneal y vascularización asociado generalmente con adelgazamiento y fibrosis corneal. La conjuntiva y esclera adyacente suelen estar inflamadas e hiperémicas.¹⁶

6.2.2.4 Diagnóstico de la úlcera de Mooren

El diagnóstico de la úlcera de Mooren es de exclusión, para lo cual será necesario una detallada historia clínica con atención específica a las enfermedades sistémicas, una

exploración oftalmológica completa y estudios de laboratorio que descarten enfermedades autoinmunes o infecciosas que pudieran ser la causa.¹⁶

6.2.2.5 Tratamiento de la úlcera de Mooren

El objetivo fundamental del tratamiento de la úlcera de Mooren es frenar el proceso ulcerativo y favorecer la re-epitelización de la cornea. Se han propuesto numerosas alternativas medicas y quirúrgicas siendo la tendencia más seguida actualmente, la secuencia terapéutica; 1) corticoides tópicos, 2) resección conjuntival con el objetivo de retirar antígenos estimulantes locales y llegada de antígenos distantes, 3) inmunosupresión sistémica y 4) cirugía adicional.

En aquellos casos de úlcera de Mooren bilateral progresiva que no responda a esteroides tópicos y resección conjuntival, estará indicada la inmunomodulación. La inmunomodulación comienza con dosis de prednisona 1mg/kg peso/día con posterior ajuste de la dosis en función de la respuesta clínica. También se han usado otros fármacos inmunomoduladores como la ciclofosfamida, el metrotexato (MTX), la azatioprina (AZP) y la ciclosporina (CSA).¹⁶ En casos resistentes a inmunomodulación convencional las nuevas terapias biológicas como el infliximab, el adalimumab y rituximab se han probado con buenos resultados.^{16,20}

6.2.3 QUERATITIS ULCERATIVA PERIFÉRICA

6.2.3.1 Concepto de la queratitis ulcerativa periférica

La queratitis ulcerativa periférica (QUP) suele ser la manifestación ocular de un proceso de vasculitis sistémica con consecuencias potencialmente letales.²¹

Ocurre generalmente en asociación con artritis reumatoide aunque también puede observarse en pacientes con poliangeitis granulomatosa, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, policondritis recidivante y otras enfermedades inflamatorias como la rosácea. Constituye generalmente un hallazgo nefasto que debe ser tratado con urgencia oftalmológica y médica ya que no sólo está en riesgo la función e integridad anatómica del globo ocular, sino que también puede ser un primer signo de vasculitis sistémica con riesgo para la vida del paciente.²¹

6.2.3.2 Clínica de la QUP

La QUP generalmente va precedida de una historia clínica de enfermedad del tejido conectivo, aunque en algunos pacientes puede ser la primera manifestación. Suele comenzar con un infiltrado corneal periférico en una zona separada 2mm del limbo acompañado de oclusión de la red de los vasos limbares adyacentes en grado variable. En muchos casos, el epitelio está ausente en la zona afectada y el estroma por debajo está adelgazado. Sin el adecuado manejo, esta úlcera puede evolucionar hacia un *melting* estromal grave. La QUP generalmente se correlaciona con exacerbaciones de la enfermedad sistémica de base, por lo que el seguimiento de estos pacientes es esencial. La QUP normalmente es unilateral y limitada a un sector de la cornea periférica.¹⁷

6.2.3.3 Diagnóstico de la QUP

Es importante buscar la existencia de una enfermedad autoinmune de base y descartar cualquier causa infecciosa. La biopsia del tejido conjuntival adyacente a la queratitis periférica, aunque no es un método estándar de diagnóstico, muestra típicamente evidencia de enfermedad autoinmune vaso oclusiva.¹⁷

6.2.3.4 Tratamiento de la QUP

El objetivo del tratamiento consiste en proporcionar medidas para reducir la inflamación, promover la curación epitelial y minimizar la pérdida estromal. En primer lugar serán necesarias medidas locales de lubricación con lágrimas artificiales sin conservantes. En segundo lugar inhibidores de las proteasas como los derivados de las tetraciclinas por vía oral o tópicos como la medroxiprogesterona. El uso de esteroides tópicos es controvertido porque aunque disminuya la reacción inflamatoria, puede retrasar la epitelización corneal y facilitar infecciones. El manejo definitivo de la QUP requiere la administración de terapia sistémica. Los corticoides por vía oral constituyen el primer escalón de esta terapia. El siguiente escalón de tratamiento lo constituyen los fármacos inmunomoduladores; en muchos casos, su uso podría ser de primera opción con el objetivo de prevenir o retrasar la mortalidad secundaria a vasculitis reumatoide en casos recalcitrantes de escleritis o queratitis necrotizante, QUP y queratolisis. Actualmente se proponen los fármacos biológicos, como el infliximab o el rituximab, como medidas adicionales a las anteriormente descritas para el control de los casos resistentes.²²

6.3 NUEVOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS

6.3.1 TNF α Y CD20

El TNF α pertenece al grupo de las citocinas. Las citocinas son proteínas solubles encargadas de la comunicación intercelular. Ejerce sus funciones mediante la interacción con receptores específicos de membrana TNF-RI Y TNF-RII ubicuamente expresados en la mayoría de las células. En la célula diana, inducen señales diferentes de muerte celular y activación (RI) o de proliferación (RII). Éstos receptores también están presentes de forma fisiológica, como receptores solubles, capaces también de unirse al TNF- α , lo que permite mantener la cantidad de TNF - α dentro de valores no patológicos.²³

El TNF - α es fundamentalmente una citocina proinflamatoria, y además, ejerce funciones homeostáticas en la fisiología del sistema inmune, como la defensa del huésped frente a infecciones, la formación del tejido linfoide y la inducción de muerte celular programada.

El TNF - α es secretado en mayor medida por los monocitos, macrófagos, linfocitos T y NK. También se ha descrito secretado por los mastocitos, células endoteliales y células de otros tejidos.²³

El bloqueo de TNF - α mediante fármacos biológicos ejerce una acción antiinflamatoria potente a corto plazo y una acción potencialmente inmunomoduladora a largo plazo mediante diferentes mecanismos; en primer lugar, el bloqueo de las diferentes fases de la inflamación disminuyendo, IL-1, IL6, IL8, PCR y otros reactantes de fase aguda como VEGF, quimiocinas, moléculas de adhesión. En segundo lugar, induciendo la apoptosis de células del sistema inmune y otras células tisulares, produciendo la lisis de macrófagos y linfocitos activados y, por último, aumentando el número de linfocitos T reguladores.²³

El CD20 regula la diferenciación y maduración precoz de los linfocitos B. Se encuentra en los pre-linfocitos B, linfocitos B maduros, y células B del linfoma no Hodking. No se encuentra en células madre hematopoyéticas, células plasmáticas normales ni en otros tejidos.³

6.3.2 FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Los fármacos biológicos son aquellos que para su fabricación necesitan de un organismo vivo o que proceden de organismos vivos, a diferencia de aquellos que se obtienen de síntesis química. Existen diferentes tipos como, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales, las interleucinas, los interferones, los factores estimulantes de colonias y las terapias génicas. Muchos de ellos son anticuerpos monoclonales dirigidos contra una citocina inflamatoria

particular, un tipo celular específico o un receptor de la superficie celular. El objetivo de estos fármacos en el control de la inflamación es inhibir de manera específica varios aspectos del sistema inmune y de las rutas inflamatorias sin una supresión global del mismo.³

6.3.3 ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los **anticuerpos** son proteínas con forma de Y que están compuestas por una fracción variable (extremo de la Y) donde se une al antígeno o fracción Fab y una región constante, fragmento cristalizante o Fc que tiene como objetivo modular la actividad de la célula inmunitaria. También se unen a varios receptores celulares como el receptor de Fc y otras moléculas del sistema inmunitario como las proteínas del complemento. En el extremo están las regiones hipervariables o dedos de Ehrlich.

Los **anticuerpos monoclonales** son anticuerpos homogéneos e idénticos producidos por una célula híbrida, producto de la fusión de un clon de linfocitos B, de una sola y única célula madre y de una célula plasmática tumoral.

Su acción consiste en unirse específicamente con cualquier molécula con carácter antigénico.

Existen **diferentes tipos de anticuerpos monoclonales**, en función del origen humano o animal, de cada región del anticuerpo.

- Anticuerpos 100% animales
- Anticuerpos quiméricos: se sustituyen los dominios constantes murinos por humanos manteniendo la región variable murina.
- Anticuerpos humanizados: se dejan intactas las regiones hipervariables y se sustituye el resto de la molécula por inmunoglobulina humana^{3, 23}

A continuación se exponen unos conceptos generales sobre los fármacos biológicos objeto de este estudio; el etanercept, el infliximab, el adalimumab y el rituximab.

6.3.3.1 Etanercept

Es una proteína de fusión compuesta por el receptor soluble del TNF y un fragmento constante humano de IgG.

El etanercept inhibe la unión del TNF α y β a los receptores de TNF de la superficie celular.

Se han realizado varios estudios para determinar su eficacia en pacientes con uveítis, sin embargo, ha demostrado poca efectividad en el control de la inflamación e incluso, se han descrito numerosos efectos secundarios, relacionándose su uso con la inducción de uveítis. En relación con su uso para enfermedades autoinmunes con

manifestaciones oculares, se ha comparado con placebo en niños con uveítis anterior relacionada con AIJ, no demostrando eficacia significativa. También se ha comparado con otros anti-TNF- α como el infliximab y se ha demostrado menor efectividad.^{5, 6}

Se administra subcutáneamente 25mg dos veces por semana o 50 mg una vez a la semana.

Se han descrito como efectos secundarios el aumento del riesgo de infecciones especialmente respiratorias y sepsis, el desarrollo de un primer episodio de uveitis o la exacerbación de un brote previo, y episodios de neuritis óptica y escleritis.³

6.3.3.2 Infliximab

Es un anticuerpo quimérico que se une específicamente al TNF - α .

Se administra por vía intravenosa.

Los datos en relación con la eficacia del infliximab para la enfermedad autoinmune ocular han ido aumentando exponencialmente los últimos años. Ha sido usado con efectividad en el tratamiento de las manifestaciones oculares de la enfermedad de Behçet resistente a otros inmunomoduladores, a la uveítis y escleritis secundaria a AIJ, en la espondilitis anquilosante, en la granulomatosis con poliangeitis , en la sarcoidosis, y en la enfermedad de Crohn.^{4-6, 24}

El infliximab se administra por vía intravenosa en dosis 3-10mg/kg. Dosis mayores de 10-20mg/Kg se han descrito para el tratamiento de uveítis en la infancia, sin embargo las dosis óptimas para pacientes pediátricos o adultos, todavía son desconocidas.^{3, 4}

Se han descrito como efectos sistémicos y toxicidad, el desarrollo de infecciones como tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, infecciones fúngicas y oportunistas, algunas de ellas fatales, tromboembolismos, enfermedad similar al Lupus. Existe un aumento de la incidencia tras su uso de tumores sólidos y linfoma, el estudio SITE sugiere un aumento del riesgo de mortalidad global y relacionada al cáncer en estos pacientes. También se ha relacionado con la aparición de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. Otras complicaciones que se han descrito son: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia, daño hepático, reactivación de hepatitis B y linfoma hepatoesplénico letal (cuando se combina con 6-MP).^{3, 5, 6}

Por las complicaciones expuestas anteriormente, se debe considerar el tratamiento con infliximab con precaución en pacientes con historia de infecciones crónicas o

recurrentes, TB oculta, fallo cardiaco congestivo moderado, enfermedades del sistema nervioso central como la esclerosis múltiple o aquellos pacientes que viven en un área endémica de histoplasmosis. Además, pacientes con infliximab no deben ser inmunizados con vacunas con gérmenes vivos.

La terapia de mantenimiento con el infliximab está relacionada con la aparición de anticuerpos frente a la región quimérica del infliximab que se sabe que reducen la eficacia del fármaco. Por ello normalmente se asocia con el metotrexato u otros inmunomoduladores.^{3,5}

6.3.3.3 Adalimumab

Fue el primer anticuerpo humanizado aprobado por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, psoriasis moderada y severa y AIJ.

Es un anticuerpo IgG monoclonal que se une al TNF $-\alpha$ y evita la activación de sus receptores.

Se administra por vía subcutánea en dosis de 20-40mg cada semana, siendo lo más frecuente cada 2 semanas.

De la misma manera que el infliximab, los datos en referencia sobre la eficacia de este fármaco para la enfermedad autoinmune ocular han aumentado en los últimos años.^{6,7} Se ha descrito la eficacia para mantener la remisión de las manifestaciones oculares de la enfermedad de Behçet previamente tratados con infliximab. También se ha publicado su eficacia en pacientes con uveítis secundaria a la AIJ, espondilitis anquilosante y otras uveítis refractarias de diferentes etiologías, incluyendo enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, retinocoroidopatía en perdigonada, escleritis secundaria a artritis reumatoide y pseudotumor orbitario.^{3,6,7}

Como efectos secundarios y toxicidad se han descrito, como efecto secundario más frecuente, las reacciones locales en el lugar de la inyección, también la reactivación de TB, otras infecciones oportunistas y fúngicas y el aumento del riesgo de enfermedades tumorales malignas como el cáncer de piel no melanoma.

Se deben tomar precauciones en pacientes con historia de infecciones crónicas o recurrentes, pacientes que residen en áreas endémicas para la histoplasmosis y fallo cardiaco congestivo.³

6.3.3.4 Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico sintetizado por ingeniería genética dirigido contra el antígeno CD20 de la superficie de los linfocitos B humanos.

Se administra por vía intravenosa a dosis de 1000mg en 2 dosis separadas por 2 semanas en la AR. Provoca repleción de las células B y reducción de los niveles de IgG e IgM durante los 6-12 meses siguientes del tratamiento.

En el tratamiento del Penfigoide de las Membranas Mucosas (PMM) se utiliza en combinación con inmunoglobulina intravenosa en dosis de 375mg/m² una vez a la semana durante 8 semanas consecutivas. Posteriormente, el fármaco se administra mensualmente durante un periodo de cuatro meses. Después, la inmunoglobulina iv se administra en las semanas 6.8.10. 12 14 y 16.

Se deben monitorizar los niveles de células B periféricos (células CD20) por citometría de flujo y realizar un completo hemograma antes de cada infusión.

En oftalmología ha demostrado su efectividad para varias patologías como la enfermedad de Behçet con vasculitis recalcitrante, la escleritis asociada a artritis reumatoide, el Síndrome de Sjogren primario, la granulomatosis con poliangeitis, el PMM y el linfoma.³

Dentro de los efectos secundarios se han descrito, como el resto de los fármacos biológicos anteriores, el aumento del riesgo de infecciones severas y sepsis. Además, se han descrito reacciones a las infusiones graves como el síndrome de distrés respiratorio, broncoespasmo, edema pulmonar y angioedema. También se han relacionado con el uso del rituximab complicaciones como, el síndrome de lisis tumoral en pacientes con alta carga de células malignas, reacciones mucocutaneas severas como Síndrome de Stevens- Johnson, necrólisis epidérmica , fallo renal agudo y arritmias cardiacas. Todos estos efectos secundarios son potencialmente fatales.³

El rituximab esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad mediada por IgE a proteínas de ratón.³

7.Materiales y métodos

7. Materiales y métodos

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio de investigación clínica observacional retrospectivo de casos.

7.2 ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se llevó a cabo en cumplimiento con el protocolo, la declaración de Helsinki y de acuerdo con los procedimientos de trabajo del IOBA y el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. El proyecto fue aprobado por la Comisión de investigación clínica del HCUV. La confidencialidad de los datos de las historias clínicas revisadas está garantizada y cumple la normativa vigente en materia de protección de datos (Ley 15/1999 de Protección de datos de carácter personal).

7.3 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se realizó un listado durante los años 2013-2014 de los pacientes en seguimiento por la Unidad de Inmunología Ocular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid en tratamiento con fármacos biológicos (etanercept, infliximab, adalimumab y rituximab) indicados según criterios oftalmológicos.

7.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes controlados en la unidad de Inmunología Ocular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid que han tenido o tienen tratamiento con fármacos biológicos indicados por criterios oftalmológicos. El criterio oftalmológico para la indicación de fármacos biológicos fue la falta de control de la inflamación con inmunomodulación convencional.

7.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes controlados en la unidad de Inmunología Ocular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid que han tenido o tienen tratamiento con fármacos biológicos no indicados por criterios oftalmológicos.

Se seleccionaron un total de 33 pacientes en tratamiento con fármacos biológicos.

Posteriormente, se revisaron de forma sistemática y por el mismo investigador (L.I.F) todas las historias clínicas de dichos pacientes.

7.4 RECOGIDA DE DATOS DE LAS HISTORIAS CLÍNICAS

Se revisaron las historias clínicas de los 33 pacientes seleccionados recogiendo la información en el sistema de gestión de datos de investigación del HCUV (Noraybanks. Plus V. 2.01.1403.0401 C NorayBio 2011) agrupados en dos partes :

En primer lugar, se recogieron los **datos epidemiológicos de cada paciente** (tabla 6): edad, sexo, fecha de nacimiento, peso del paciente, diagnóstico de localización de la enfermedad, diagnóstico etiológico y fecha de diagnóstico de la enfermedad.

Datos epidemiológicos I	
Edad	Años
Sexo	Varón/mujer
Fecha de nacimiento	Día/mes/año
Peso del paciente	Kg
Diagnóstico de localización de la enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> •Córnea y conjuntiva •Uveítis anterior •Uveítis intermedia •Uveítis posterior •Panuveítis
Diagnóstico etiológico	<ul style="list-style-type: none"> •Queratitis ulcerativa periférica •Úlcera de Mooren •Penfigoide de las membranas mucosas •HLA B27+ • Enfermedad inflamatoria intestinal •Artritis idiopática juvenil •Artritis reumatoide •Sarcoidosis •Enfermedad de Behçet •Enfermedad de Vogt-Koyanagi Harada •Idiopática
Fecha diagnóstico de enfermedad	•Día/mes/año

Tabla 6: Datos epidemiológicos I

También se recogieron otros datos más específicos relacionados con el estudio: (tabla 7): Nombre del fármaco biológico de primera elección, fecha de inicio del fármaco biológico, tratamientos previos inmediatamente a la introducción del fármaco biológico, existencia de un cambio de fármaco biológico, razón del cambio de tratamiento, fecha de inicio del fármaco biológico de segunda elección, tiempo desde diagnóstico de la enfermedad hasta inicio con fármacos biológicos, existencia de alguna patología sistémica previa al tratamiento (función renal alterada, función hepática alterada), Mantoux (negativo/positivo), quantiferon (positivo/negativo), radiografía de tórax (normal, patológica), Resonancia Magnética nuclear (RMN) normal, patológica, y peso del paciente en el momento actual.

Datos epidemiológicos II	
Fármaco biológico de primera elección	Etanercept, infliximab, adalimumab y rituximab
Otros tratamientos	Corticoide/ inhibidores de los linfocitos T/ Antimetabolitos/ Alquilantes
Cambio de tratamiento biológico	si/no
Fecha de inicio de primer tratamiento biológico	día/mes/año
Tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el primer tratamiento biológico	meses
Fecha de inicio del segundo tratamiento biológico	día/mes /año
Patología sistémica previa al tratamiento	(función renal alterada, función hepática alterada)
Mantoux	(negativo/positivo)
Quantiferon	(negativo/positivo)
Radiografía de tórax	(normal/patológica)
Resonancia magnética nuclear	(normal/patológica)

Tabla 7: Datos epidemiológicos II

Posteriormente, se registraron los **datos analizados en cada exploración** desde la visita previa al tratamiento biológico, hasta 1 de julio 2014. En cada exploración se intentó señalar la siguiente información:

- Fecha de la revisión

- Número de revisión (considerando -1: la revisión previa al tratamiento biológico y 0: la revisión primera del paciente con al menos una dosis del tratamiento biológico y así sucesivamente)
- Meses de la revisión con respecto a la primera con tratamiento biológico
- Tratamiento biológico (nombre, dosis y vía de administración)
- Otros tratamientos:
 - Corticoides
 - si/no
 - vía de administración (tópica, regional, vía oral o intravenosa)
 - nombre
 - dosis
 - Inmunomoduladores
 - Inhibidores de los linfocitos T
 - Ciclosporina (si/no y dosis)
 - Tacrólimus (si/no y dosis)
 - Antimetabolitos
 - Azatioprina (si/no y dosis)
 - Metotrexato (si/no y dosis)
 - Micofenolato de Mofetil (si/no y dosis)
 - Alquilantes: Ciclofosfamida
 - Otros tratamientos
 - AINES vía oral
 - Fármacos para el control de la tensión intraocular
 - Avastin intravítreo
 - Otros
- Complicaciones generales:
 - Alteraciones de la función renal (si/no)
 - Alteraciones de la función hepática (si/no)
 - Alteraciones hematológicas
 - Tumores (si/no)
 - Síndrome Lupus-like (si/no)
 - Enfermedad desmielinizante (si/no)
 - Otras
- Dentro de los datos **oftalmológicos** se tuvieron en cuenta los siguientes, de cada ojo por separado:

- **Agudeza visual mejor corregida (AVMC):** se recogió la agudeza visual mejor corregida de cada una de las exploraciones en escala decimal. Posteriormente para el análisis estadístico se transformó a logMAR según la fórmula descrita en la literatura.²⁵
- **Inflamación intraocular:** para el análisis de la inflamación intraocular se utilizó la graduación propuesta por el grupo internacional de estudio de las Uveitis (*International Uveitis Study Group*) expuesta anteriormente. Se cuantificaron las células en la cámara anterior y vítreo anterior en grados de 0-4.
- **Hallazgos patológicos en segmento anterior:** se describieron los hallazgos patológicos en diferentes localizaciones (párpados, conjuntiva, córnea, cámara anterior, iris y cristalino)
- **Hallazgos patológicos en el segmento posterior:** se describen los hallazgos patológicos en diferentes localizaciones (papila, mácula, parénquima, vascularización y periferia).

Datos oftalmológicos en cada revisión	
AVMC	0-1,2 (0,1; 0,2; 0,3...)
Células cámara anterior	0-4 (criterio SUN)
Células vítreo anterior	0-4 (criterio SUN)
Hallazgos patológicos segmento anterior	
Hallazgos patológicos segmento posterior	

Tabla 8: Datos oftalmológicos extraídos de cada revisión

Después de la recogida de datos se realizó una **encuesta telefónica** a los pacientes, y previo consentimiento informado de los mismos, se realizaron dos preguntas con el objetivo de determinar la satisfacción de los pacientes con el tratamiento biológico.

1. ¿Considera que con el tratamiento (etanercept, infliximab, adalimumab o rituximab) tiene controlada la enfermedad inflamatoria ocular que usted padece?
2. ¿Tiene o ha tenido algún efecto secundario?

7.5 ANÁLISIS DE LOS DATOS

7.5.1 Tras la recogida de los datos, se obtuvieron unos **datos secundarios** a partir de los explicados anteriormente de cada paciente. Cuando existía un cambio de tratamiento biológico se obtenían los datos de cada uno de los tratamientos por separado aunque fueran del mismo paciente

- Reducción del **corticoide** (si/no)
- Tiempo de reducción de tratamiento corticoideo (en meses): considerando el tiempo desde el inicio del fármaco biológico (primera exploración con el fármaco biológico) hasta el momento en el que se comenzaba la reducción del tratamiento corticoideo
- Retirada de corticoide (si/no)
- Tiempo desde inicio del fármaco biológico hasta la primera revisión sin tratamiento con corticoide (en meses)
- Reducción del inmunomodulador (si/no)
- Tiempo de reducción de los fármacos inmunomoduladores (en meses): tiempo desde el inicio del fármaco biológico hasta el momento en el que se comenzaba a reducir el tratamiento inmunomodulador
- Retirada del fármaco inmunomodulador (si/no)
- Tiempo desde inicio del fármaco biológico hasta la primera revisión sin tratamiento con inmunomodulador (en meses)
- En caso de que el paciente estuviera con 2 o más fármacos inmunomoduladores, se considera la reducción como el tiempo hasta la reducción de la dosis del primer fármaco inmunomodulador
- Se considera la retirada parcial cuando solo se consigue retirar uno de los posibles dos fármacos inmunomoduladores
- Con el dato del peso se calculó la **carga inmunomoduladora**, que es un dato numérico que resume todo el tratamiento con corticoides e inmunomoduladores (Anexo 2).²⁶

Para la comparación de determinados parámetros entre revisiones (AVMC, células cámara anterior y vítreo anterior, dosis y tratamientos complementarios) sólo se consideraron las revisiones en los meses múltiplos de 6.

7.6 ESTUDIO ESTADÍSTICO

Con los datos extraídos de las historias clínicas, se creó una base de datos en Software Microsoft Office Excel (Microsoft, Redmon, Washington, USA) que a su vez se clasificaron en 4 hojas para su estudio estadístico; **en la primera** se incluyeron los datos epidemiológicos de cada paciente (edad, sexo, diagnóstico etiológico, diagnóstico de localización de la enfermedad, unilateralidad/bilateralidad de la enfermedad, curso de la enfermedad, fármacos biológicos empleado, tratamiento inmunomodulador y otros tratamientos), **en la segunda**, se describe el número de pacientes con corticoides e inmunomoduladores, el número de pacientes que lograron reducirlos y retirarlos y el tiempo para ello, clasificándolo por fármaco biológico, **en la tercera** hoja de datos se incluyen los datos de AVMC (en escala decimal), la celularidad en cámara anterior y vítreo anterior y carga inmunomoduladora dentro de cada una de las revisiones para cada fármaco biológico y **en la cuarta** se seleccionan sólo la exploración previa a los fármacos biológicos y la del final del estudio en los parámetros AVMC (escala logMAR), celularidad en cámara anterior y vítreo y carga inmunomoduladora de cada uno de los fármacos biológicos por paciente.

Las variables cualitativas se presentan según tabla de frecuencias y las cuantitativas con la media y desviación típica. Se ha comprobado la normalidad mediante la **prueba de Kolmogorov-Smirnov**.

Se realizó una prueba **t-Student para muestras independientes** sobre el tiempo necesario para reducir y retirar los corticoides e inmunomoduladores para cada fármaco por separado. Después se realizó el mismo estudio estadístico dentro de cada diagnóstico de localización y dentro de determinados diagnósticos seleccionados

Posteriormente, se realizó la **prueba de Friedman** sobre los datos la evolución del cambio de agudeza visual, inflamación intraocular (cámara anterior y vítreo anterior), y carga inmunomoduladora desde la consulta previa a la introducción del fármaco biológico (consulta -1), hasta dos años después para cada fármaco biológico en concreto.

Se realizó la **prueba no paramétrica de Wilcoxon** en la comparación de la situación previa al tratamiento y la situación al final del estudio de los datos de AVMC, celularidad en cámara anterior, celularidad en vítreo anterior y carga inmunomoduladora, debido a que los datos de la muestra no seguían una distribución normal. Se realizó la comparación de los pacientes agrupados por fármaco y después dentro de cada diagnóstico de localización y dentro de determinados diagnósticos seleccionados.

Los datos han sido analizados con el programa estadístico IBM SPSS STATISTICS 20. Aquellos valores de $p < 0.05$ han sido considerados como estadísticamente significativos (*).

8. Resultados

8. Resultados

8.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA A ESTUDIO

8.1.1 Datos epidemiológicos

En el estudio se incluyeron un total de 33 pacientes. Los datos epidemiológicos referentes a cada paciente se simplifican en la tabla 9.

	Edad	Sexo	Diagnóstico de localización	Diagnóstico etiológico	Tipo de fármaco	Otros fármacos
1	65	Mujer	Panuveítis	Enfermedad de Vogt Koyanagi-Harada	Infliximab/Adalimumab	Pred, CSA
2	64	Mujer	Córnea	QUP 2º Artritis reumatoide	Infliximab	Pred, MMF
3	31	Mujer	Uveítis posterior	Sarcoidosis	Infliximab	MMF
4	25	Hombre	Panuveítis	Enfermedad de Behçet	Adalimumab	Pred, MMF
5	41	Hombre	Panuveítis	Enfermedad de Behçet/HLA B27+	Adalimumab	MTX
6	33	Hombre	Panuveítis	Enfermedad de Behçet	Infliximab	CSA
7	58	Mujer	Panuveítis	Enfermedad de Vogt Koyanagi-Harada	Infliximab/Adalimumab	Pred
8	52	Hombre	Uveítis posterior	Serpiginosa-TBC	Infliximab/Adalimumab	CSA, AZP
9	5	Mujer	Uveítis anterior	Artritis Idiopática juvenil	Adalimumab	MTX
10	61	Hombre	Uveítis anterior	HLA B27+	Etanercept	
11	53	Hombre	Uveítis Intermedia	Idiopática	Adalimumab	CSA, MMF
12	35	Mujer	Panuveítis	Enfermedad de Behçet	Adalimumab	CSA, AZP
13	22	Hombre	Uveítis Intermedia	Idiopática	Adalimumab	CSA, AZP
14	29	Mujer	Panuveítis	Enfermedad de Behçet	Infliximab/Adalimumab	CSA, AZP
15	41	Hombre	Panuveítis	Enfermedad de Behçet	Infliximab/Adalimumab/ infliximab	Pred, CSA
16	53	Mujer	Uveítis posterior	PHS	Infliximab	Pred,AZP
17	40	Mujer	Panuveítis	HLA B27+	Infliximab	
18	48	Mujer	Panuveítis	Enfermedad de Vogt Koyanagi-Harada	Adalimumab	Pred, CSA
19	9	Mujer	Uveítis anterior	Artritis Idiopática Juvenil	Adalimumab	MTX
20	50	Mujer	Uveítis anterior	Enfermedad inflamatoria intestinal (CU)	Adalimumab	MTX
21	36	Mujer	Córnea	Úlcera de Mooren	Adalimumab	Pred
22	12	Hombre	Uveítis anterior	Artritis Idiopática Juvenil	Adalimumab	MTX

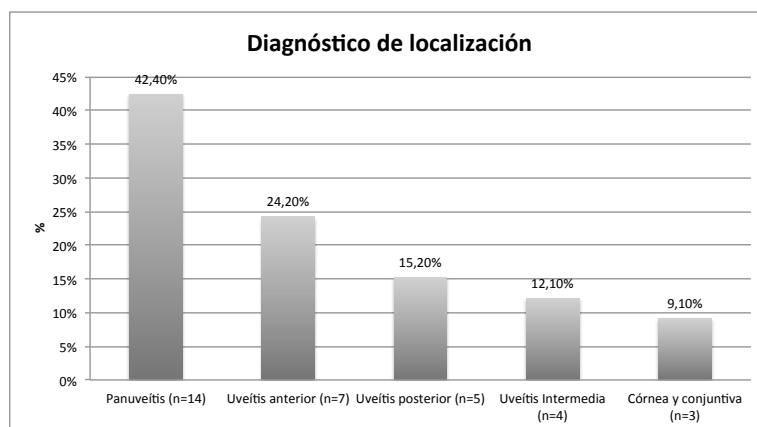
23	15	Mujer	Uveítis anterior	Artritis Idiopática Juvenil	Adalimumab	MTX
24	44	Hombre	Panuveítis	Enfermedad inflamatoria intestinal (EC)	Adalimumab/Infliximab	MTX
25	32	Mujer	Panuveítis	Idiopática	Infliximab	AZP
26	65	Hombre	Uveítis anterior	HLA B27+	Etanercept/Adalimumab	MTX
27	40	Hombre	Córnea y conjuntiva	PMM	Rituximab	
28	50	Mujer	Uveítis posterior	Sarcoidosis	Infliximab	CSA, MTX
29	42	Hombre	Panuveítis	Idiopática	Adalimumab	Pred,AZP
30	33	Mujer	Uveítis Intermedia	HLA B27+	Adalimumab	
31	14	Hombre	Uveítis Intermedia	Idiopática	Adalimumab	AZP
32	41	Mujer	Panuveítis	Enfermedad de Vogt Koyanagi-Harada	Infliximab/Adalimumab	Pred, CSA, AZP
33	55	Hombre	Uveítis posterior	Idiopática	Infliximab	AZP, TAC

Tabla 9: Datos epidemiológicos, diagnósticos de localización y etiológico y fármacos de cada paciente

El 45.45% de la población fueron hombres (15 hombres) y un 52.94% mujeres (18 mujeres).

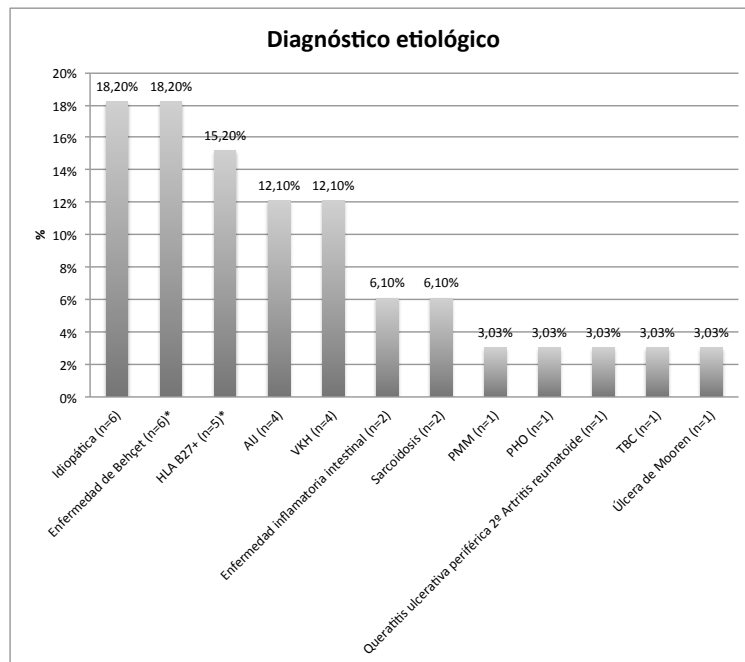
La **edad media de inicio de fármaco biológico** fue 35.79 ± 16.85 años (3-64 años).

La distribución de los pacientes en función del **diagnóstico de localización de la enfermedad** está representado en la gráfica 1.



Gráfica 1: representación de la distribución de los pacientes del estudio en función del diagnóstico de localización

La distribución de los pacientes en función de **la etiología** está representada en la gráfica 2.



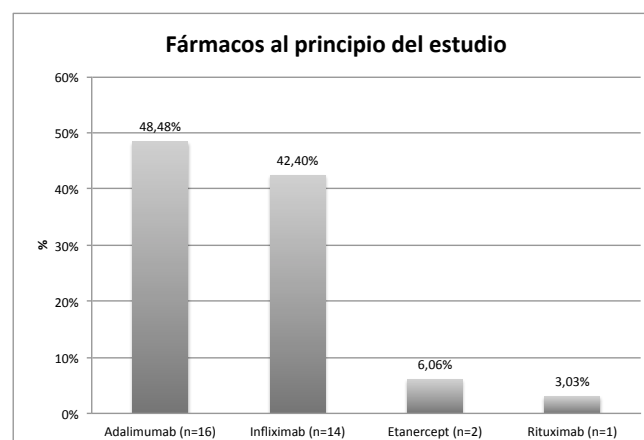
Gráfica 2: representación de la distribución de los pacientes del estudio en función del diagnóstico etiológico. *: doble diagnóstico.

Las uveítis y enfermedades autoinmunes de la córnea y conjuntiva fueron **bilaterales** y de **curso crónico en todos los casos**.

8.1.2 Descripción de la muestra en relación al tratamiento con fármacos biológicos

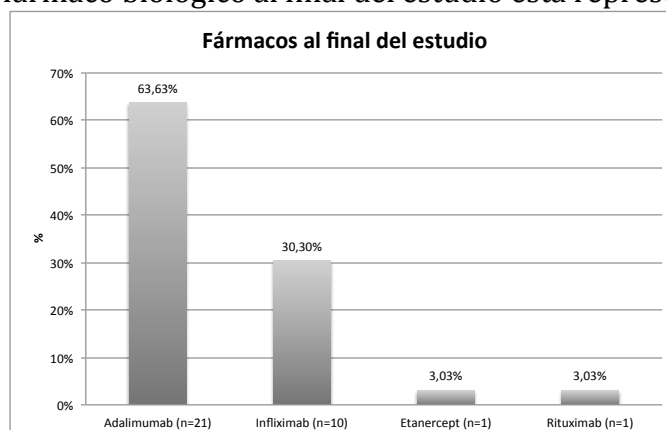
El **tiempo medio desde el diagnóstico etiológico de la enfermedad hasta la indicación del fármaco biológico** fue 52.67 ± 60.48 (1-264) meses

La distribución de los pacientes en función del **tipo de fármaco biológico empleado como primera opción** está representado en la gráfica 3.



Gráfica 3: representación de la distribución de los pacientes en tratamiento con cada fármaco biológico al principio del estudio

La distribución por fármaco biológico al final del estudio está representada en la gráfica 4.



Gráfica 4: representación de la distribución de los pacientes en tratamiento con cada fármaco biológico al final del estudio

A partir de ahora se va a considerar cada pauta de tratamiento por separado en los pacientes que sufrieron un cambio de tratamiento.

El **tiempo medio de seguimiento** para el adalimumab, (n= 23), 27.9 ± 17.4 (3- 72)meses de seguimiento, para el infliximab, (n= 15), 35.8 ± 23.9 (7- 84) meses de seguimiento, para el etanercept: (n=2), 10.33 ± 2.12 (14- 17) meses de seguimiento y el rituximab: n=1, 38 meses de seguimiento.

La **dosis más empleada** del infliximab fue 5mg/kg cada 6 semanas con una dosis de inducción de 5mg/kg a las 0, 2, 6 semanas. La dosis, en el caso del adalimumab fue en los adultos de 40 mg cada 15 días desde el principio y en los niños 20 mg cada 15 días. El etanercept se administró en dosis de 25 mg 2 veces a la semana. El rituximab se administró en bolos de 1000mg repartidos en 2 dosis en 2 semanas, repitiendo la infusión a los 6 meses.

Cambios de tratamiento

Existió **cambio de tratamiento en 9 pacientes: de infliximab a adalimumab** en 6/14 pacientes (42,8%), siendo la tasa de retirada de 0.134 tratamientos retirados por paciente y por año de seguimiento. El tiempo medio para el cambio fue de 23.42 ± 14.27 (14 -53) meses. La distribución de los pacientes en los que se produjo el cambio en función del diagnóstico de localización: 83.33%(5/6) panuveitis y 16.67 %(1/6) uveítis posterior. La distribución en función del diagnóstico etiológico: 66.67%(3/6), VKH, 33.33%(2/6) enfermedad de Behçet y 16.67%(1/6) Serpiginosa-TBC.

En un caso (panuveitis por enfermedad de Behçet) se **hizo un triple cambio**, volviendo al infliximab de inicio tras 20 meses de adalimumab.

Existió **cambio de adalimumab por infliximab** en un paciente (6.25% de los pacientes con adalimumab) con panuveitis en contexto de enfermedad de Crohn tras 32 meses de tratamiento. La tasa de retirada fue de 0.025 tratamientos retirados por paciente y por año de seguimiento.

Existió un **cambio de etanercept a adalimumab** en un paciente con uveítis anterior HLAB27 tras 96 meses de tratamiento. La tasa de retirada fue de 0.123 tratamientos retirados por paciente y por año de seguimiento.

Las causas del cambio de tratamiento fueron en 5 pacientes, un mal control de la inflamación con el fármaco biológico previo y en el resto, complicaciones inespecíficas relacionadas con los fármacos biológicos (supuesta reacción alérgica al infliximab, elevación de las enzimas hepáticas y en el el caso del etanercept, sospecha de uveítis anterior secundaria al tratamiento).

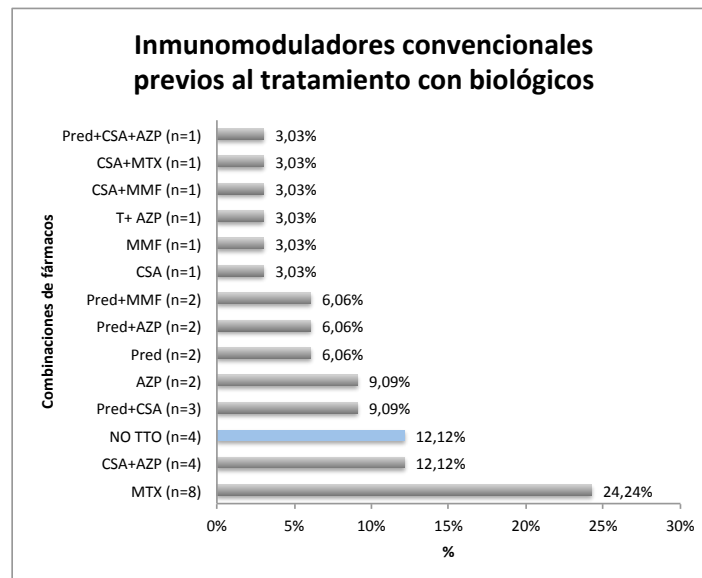
En 2 casos se necesitó **aumentar la dosis** pautaada. En un paciente con panuveítis en contexto de enfermedad de Behçet, tras 45 meses con adalimumab se tuvo que subir de 40mg cada 2 semanas a 40 cada 7 días, y en una niña con AIJ, tras tratamiento durante 23 meses de adalimumab se tuvo que aumentar la dosis de 20mg a 40mg cada 2 semanas.

En 2 casos se pudo **disminuir el tratamiento** pautaado; tras 24 meses de infliximab a dosis 5mg/kg cada 6 semanas se modificó a 2.5mg/kg cada 6 semanas en un paciente con uveitis posterior idiopática; y tras 23 semanas de adalimumab 20mg cada 2 semanas en un paciente con AIJ, se pudo reducir el tratamiento a 16mg cada 2 semanas.

En ningún caso se pudo **retirar la medicación con fármacos biológicos**.

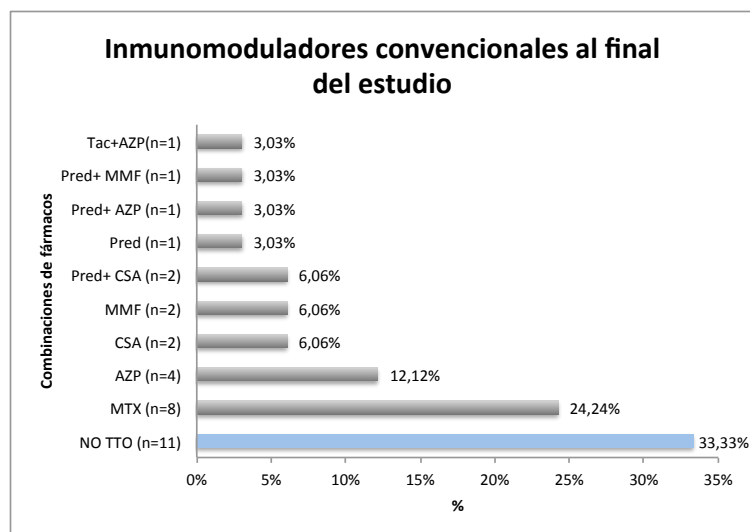
8.1.3 Tratamiento con inmunomodulación clásica

La distribución de la medicación inmunomoduladora al comienzo del estudio está representada en la gráfica 5.



Gráfica 5: representación de la distribución de los fármacos inmunomoduladores solos y en asociación previos al tratamiento con fármacos biológicos

La distribución de la medicación inmunomoduladora **al final del estudio** está representada en la gráfica 6.



Gráfica 6: representación de la distribución de los fármacos inmunomoduladores solos y en combinación al final del estudio

La comparación de la dosis de los fármacos inmunomoduladores antes del tratamiento con fármacos biológicos con la dosis al final del estudio está resumida en la tabla 10. Diferencias estadísticamente significativas entre las dosis se consideran cuando $p < 0.05$.

	PRE		POST		p valor
	n	M±DE	n	M±DE	
Prednisona	10	0.42±0.19	5	0.19±0.17	0.041*
CSA	10	3.63±1.32	4	1.75±1.30	0.033*

	PRE		POST		p valor
	n	M±DE	n	M±DE	
AZP	9	2.20±1.38	5	1.00±0.57	0.094
MTX	8	0.22±0.11	8	0.19±0.09	0.589
MMF	3	21.37±5.03	2	7.03±1.10	0.003*

Tabla 10: Comparación de las dosis medias de cada fármaco inmunomodulador previo al tratamiento con fármacos biológicos y al final del estudio. M: media, DE: desviación estándar, n: número de pacientes con la información, p: significancia estadística, $p < 0.05$: estadísticamente significativo (*)

Existen diferencias **estadísticamente significativas en las dosis de prednisona, CSA y MMF.**

8.2. RESULTADOS DE EFECTIVIDAD DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS

8.2.1 Reducción y retirada de tratamiento corticoideo e inmunomodulador

A continuación se exponen los resultados de los fármacos biológicos en términos de reducción y retirada de inmunomodulación previa. En este análisis, se van a considerar por separado en la inmunomodulación clásica, los corticoides por vía oral y los fármacos que se denominarán a partir de ahora inmunomoduladores (IM), donde se incluirán los inhibidores de los linfocitos T, antimetabolitos y alquilantes, con el objeto de ser más exhaustivos en la exposición de los resultados.

El tiempo **desde el diagnóstico etiológico hasta el tratamiento con fármacos biológicos** fue con infliximab de 80.46 ± 86.11 meses y con adalimumab 60.43 ± 60.61 meses, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, $p=0.441$.

Dentro de los pacientes del estudio, 10 tenían tratamiento con corticoides vía oral y de estos el tratamiento **se pudo reducir** en el 100% pacientes. El corticoide se pudo **retirar** en en 60% de los pacientes en un tiempo medio de 20.14 22.61 (4- 55) meses. En cuanto a la inmunomodulación, 28 pacientes del estudio tenían tratamiento con fármacos inmunomoduladores y **se pudieron reducir** en 21 pacientes (75%) El inmunomodulador se pudo **retirar** en 7 pacientes (25%). El tiempo medio para la retirada 19.3 ± 13.2 (1-44) meses.

Se van a comparar los datos de reducción, retirada de corticoides e inmunomoduladores y el tiempo para ello, en los pacientes sólo con infliximab y adalimumab, debido a que del resto de los fármacos biológicos no hay un número suficiente de pacientes. Como se ha comentado anteriormente, se va a considerar cada pauta de tratamiento por separado en los pacientes que sufrieron un cambio de tratamiento, con lo que el número de pacientes aumenta, como se ve en la tabla 3, donde la n total sería 38.

Los datos y la comparación entre los 2 fármacos en referencia al número de pacientes en tratamiento con corticoides e inmunomoduladores, el tiempo desde la introducción de los fármacos biológicos necesario para la reducción de la dosis, en meses, y el porcentaje de pacientes que logran retirarlo y el tiempo necesario, en meses, viene resumido en la tabla 11 .

	Infliximab	tiempo (M±DE)	Adalimumab	tiempo (M±DE)	p valor
n	15	38.26±22.74	23	29.08±16.75	0.166
tratamiento corticoideo	6/15 (40%)		6/23 (26%)		
reducción tratamiento corticoideo	6/6 (100%)	5.16±9.26	5/6 (83.33%)	3.00±3.93	0.553
retirada tratamiento corticoideo	2/6 (33.33%)	29.50±36.06	2/6 (33.33%)	27.50±28.99	0.957
no retirada tratamiento corticoideo	4/6 (66.67%)	18.00± 8.67	4/6 (66.67%)	18.75±13.45	0.927
tratamiento IM	13/15 (86.66%)		19/23 (82.60%)		
reducción tratamiento IM	10/13 (76.92%)	9.80±15.83	12/19 (63.15%)	9.50±6.65	0.726
Retirada tratamiento IM	3/13 (86.23%)	11.67±7.09	7/19 (36.84%)	28.57±9.72	0.026*
No retirada IM	10/13 (76.92%)	33.90±26.90	12/19 (63.15%)	13.76±3.97	0.175

Tabla 11: Comparación del porcentaje de pacientes y tiempo (M±DE) para reducir, retirar el tratamiento corticoideo e inmunomodulador en los pacientes tratados con infliximab y adalimumab. Se considera estadísticamente significativa la diferencia del tiempo cuando $p < 0.05$

Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas **en la media del tiempo para retirar el tratamiento inmunomodulador.**

8.2.2 Comparación de AVMC, celularidad en cámara anterior, celularidad en vítreo anterior y carga inmunomoduladora antes del tratamiento con fármacos biológicos y al final del estudio

Los datos en referencia a la comparación de la medias y desviaciones estándar de la AVMC en escala logarítmica, celularidad en la cámara anterior, en vítreo anterior y carga inmunomoduladora de la situación previa a la introducción de los fármacos biológicos con la situación al final del estudio está representada en las tablas 12 y 13.

	Infliximab (n=15)			Adalimumab (n=23)		
	Pre (M±DE)	Final (M±DE)	p valor	Pre (M±DE)	Final (M±DE)	p valor
AVMC (LogMAR)	0.58±0.78	0.49±0.80	0.301	0.31±0.55	0.24±0.53	0.225
Células CA	0.38±0.55	0.12±0.28	0.074	0.63±0.65	0.17±0.46	0.001*
Células VA	0.45±0.71	0.23±0.53	0.204	0.56±0.92	0.33±0.88	0.101
Carga IM	7.60±5.31	3.86±4.15	0.002*	5.90±4.21	2.50±2.65	0.001*

Tabla 12: Comparación de la media de la AVMC, CCA, CVA y carga inmunomoduladora previa al tratamiento con fármacos biológicos con la media al final del estudio en los pacientes en tratamiento con infliximab y adalimumab. Se considera estadísticamente significativa la diferencia cuando $p < 0.05$

Existen **diferencias estadísticamente significativas de la celularidad en la cámara anterior y la carga inmunomoduladora con el adalimumab y de la carga inmunomoduladora con el infliximab**

	Etanercept (n=2)			Rituximab (n=1)		
	Pre (M±DE)	Final (M±DE)	p valor	Pre (M±DE)	Final (M±DE)	p valor
AVMC (LogMAR)	0.02±0.05	0.00±0.00	0.317	0.00±0.00	0.25±0.07	0.102
Células CA	0.25±0.50	0.00±0.00	0.317	0.00±0.00	0.00±0.00	1
Células VA	0.00±0.00	0.00±0.00	1	0.00±0.00	0.00±0.00	1
Carga IM	3.50±4.04	0.00±0.00	0.127	0.00±0.00	0.00±0.00	1

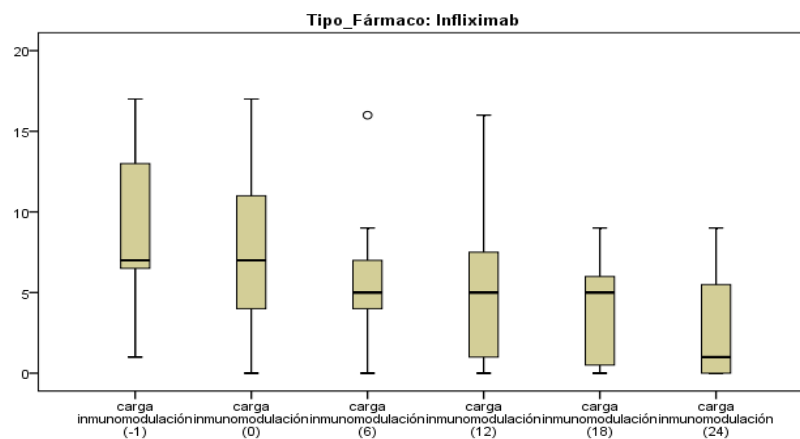
Tabla 13: Comparación de la media de la AVMC, CCA, CVA y carga inmunomoduladora previa al tratamiento con fármacos biológicos con la media al final del estudio en los pacientes en tratamiento con etanercept y rituximab. Se considera estadísticamente significativa la diferencia cuando $p < 0.05$

No existen diferencias estadísticamente significativas con el etanercept y el rituximab.

8.2.3 Variación a lo largo de los 24 primeros meses de la carga inmunomoduladora, AVMC, células en cámara anterior y vítreo

8.2.3.1 Variación de la carga inmunomoduladora

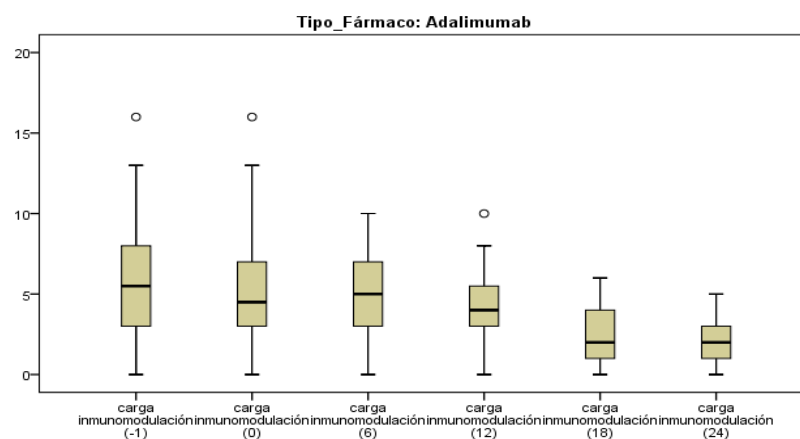
La evolución de la carga inmunomoduladora con el infliximab está representada en la gráfica 7. En el eje Y están representado el valor de la carga inmunomoduladora (de 0 a 20) y en el eje X el momento de las revisiones, desde la exploración previa a los fármacos biológicos (-1) , la exploración donde se puso el fármaco biológico (0) y cada 6 meses hasta los primeros 24 meses.



Gráfica 7: representación de la evolución de la carga inmunomoduladora en los pacientes en tratamiento con infliximab

Al aplicar pruebas no paramétricas de contraste para medidas repetidas (Prueba de Friedman) se describen **diferencias estadísticamente significativas con $p=0.002$** .

La evolución durante los 24 primeros meses en pacientes en tratamiento **con adalimumab** está representada en la gráfica 8.

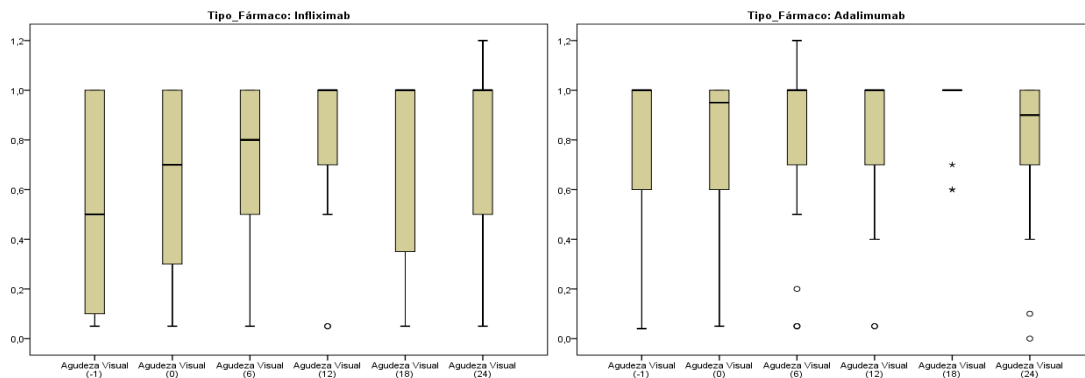


Gráfica 8: representación de la evolución de la carga inmunomoduladora en los pacientes en tratamiento con adalimumab

Al aplicar pruebas no paramétricas de contraste para medidas repetidas (Prueba de Friedman) se describen **diferencias estadísticamente significativas con $p=0.001$** para el grupo de pacientes con adalimumab.

8.2.3.2 Cambio de AVMC (escala decimal)

La evolución de la AVMC a lo largo de 24 meses con infliximab y adalimumab está representada en las gráficas 9 y 10. La AVMC en escala decimal esta representada en el eje Y.

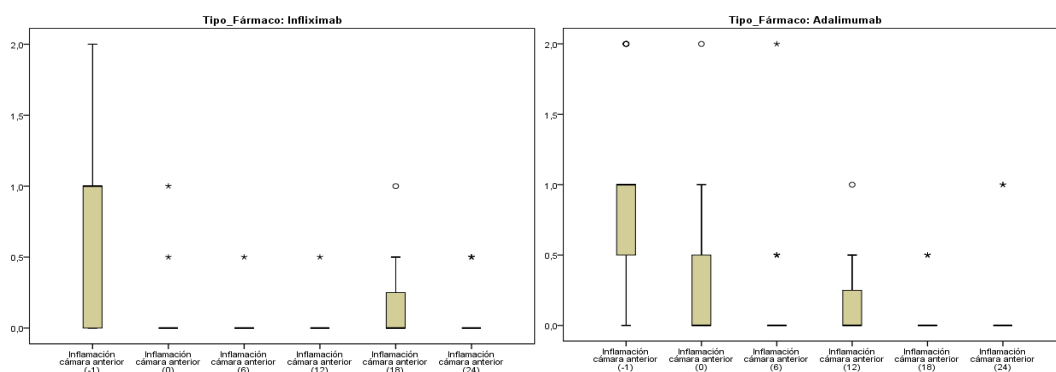


Gráficas 9 y 10: representación de la evolución de la AVMC (escala decimal) en los pacientes en tratamiento con infliximab y adalimumab

Al aplicar pruebas no paramétricas de contraste para medidas repetidas (Prueba de Friedman) se determina que las diferencias en cuanto a la AVMC **en el grupo de infliximab son estadísticamente significativas ($p=0.008$)**, mientras que en el grupo de pacientes con adalimumab no, ($p= 0.718$)

8.2.3.3 Celularidad en la cámara anterior

La evolución de la celularidad en la cámara anterior, con infliximab y adalimumab, a lo largo de los primeros 24 meses está representada en las gráficas 11 y 12. La celularidad en la cámara anterior está representada en el eje Y (0-2).

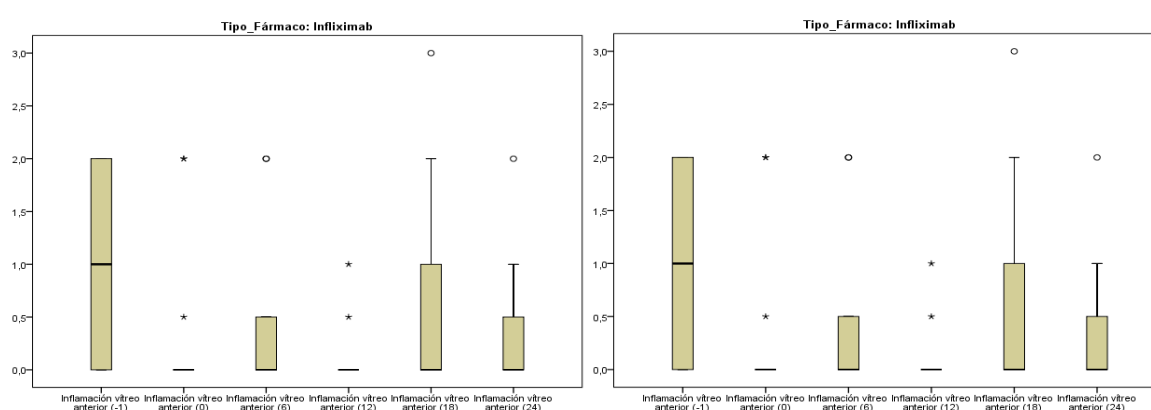


Gráficas 11 y 12: representación de la evolución de la inflamación en la cámara anterior (según grupo SUN) en los pacientes en tratamiento con infliximab y adalimumab

Al aplicar pruebas no paramétricas de contraste para medidas repetidas (Prueba de Friedman) se determina que las diferencias de **celularidad en cámara anterior son estadísticamente significativas; en el grupo del infliximab ($p=0.001$) y en el grupo del adalimumab ($p=0.024$).**

8.2.3.4 Celularidad en vítreo

La evolución de la celularidad en el vítreo anterior según criterios SUN a lo largo de los primeros 24 meses con los tratamientos biológicos está representada en la gráficas 13 y 14. La celularidad en el vítreo anterior está representada en el eje Y (0-3)



Gráficas 13 y 14: representación de la evolución de la inflamación en vítreo anterior (según grupo SUN) en los pacientes en tratamiento con infliximab y adalimumab

Las Pruebas de contraste no paramétricas describen **diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la celularidad en vítreo anterior sólo en el grupo del infliximab ($p=0.017$)**, siendo en el grupo del adalimumab $p=0.285$.

8.3 RESULTADOS DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN FUNCIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE LOCALIZACIÓN

8.3.1 Uveítis anterior

Siete pacientes tenían uveítis anterior, de los cuales 5 tenían tratamiento con adalimumab y dos con etanercept al principio del estudio, y 6 adalimumab y 1 etanercept al final del estudio. El tiempo desde el diagnóstico etiológico hasta el tratamiento con fármacos biológicos fue con infliximab de 78.87 ± 93.55 meses y etanercept 72.50 ± 101.11 , no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos. El tiempo medio de tratamiento con etanercept fue de 10.33 ± 2.12 meses ($n=2$) y con adalimumab 22.00 ± 12.87 ($n=6$). Los

pacientes en tratamiento con etanercept no tenían tratamiento coadyuvante y los 6 pacientes con adalimumab solo tenían tratamiento con inmunomoduladores, que se consiguió retirar en 1/6 (16.67%) a los 26 meses.

El cambio de AVMC, celularidad en cámara anterior, vítreo anterior y carga inmunomoduladora en las uveítis anteriores en tratamiento con etanercept y adalimumab viene reflejado en la tabla 14 .

	Etanercept n=1			Adalimumab (n=6)		
	Pre (M±DE)	Final (M±DE)	p valor	Pre (M±DE)	Final (M±DE)	p valor
AVMC (LogMAR)	0.05±0.07	0.00±0.00	0.667	0.07±0.14	0.04±0.11	0.347
Células CA	0.50±0.70	0.00±0.00	0.667	1.12±0.60	0.04±0.14	0.001*
Células VA	0.00±0.00	0.00±0.00	1	0.08±0.28	0.00±0.00	0.755
Carga IM	0	0	1	5.00±2.30	3.33±1.30	0.046*

Tabla 14: Comparación de la media de la AVMC, CCA, CVA y carga inmunomoduladora previa al tratamiento inmunomodulador con la media al final del estudio en los pacientes con uveítis anterior en tratamiento con etanercept y adalimumab. Se considera estadísticamente significativa la diferencia cuando $p < 0.05$

Existen **diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en cuanto a las células en la cámara anterior en los pacientes con tratamiento con adalimumab.**

8.3.2 Uveítis intermedia

Cuatro pacientes presentaban uveítis intermedia y todos tuvieron tratamiento con adalimumab, sin sufrir ningún paciente cambio de tratamiento. El tiempo desde el diagnóstico etiológico hasta el tratamiento con adalimumab fue de 69.25 ± 47.44 meses.

De los 4 pacientes, 3 tenían tratamiento con fármacos inmunomoduladores y ninguno con corticoides. Los fármacos inmunomoduladores se pudieron retirar en 2/3 pacientes (66.6%) a los 28 ± 16.9 meses. El tiempo medio de seguimiento con el adalimumab en uveítis intermedias fue de 21.7 ± 15.9 meses .

El cambio de AVMC, celularidad en cámara anterior, vítreo anterior y carga inmunomoduladora viene reflejado en la tabla 15.

UI	Adalimumab (n=4)		
	Pre	Final	p valor
AVMC (LogMAR)	0.21±0.16	0.08±0.06	0.074
Células CA	0.18±0.37	0.00±0.00	0.144
Células VA	0.87±1.24	0.12±0.23	0.370
Carga IM	6.75±4.62	1.50±2.77	0.013*

Tabla 15: Comparación de la media de la AVMC, CCA, CVA y carga inmunomoduladora previa al tratamiento con adalimumab con la media al final del estudio en los pacientes con uveítis intermedia. Se considera estadísticamente significativa la diferencia cuando $p < 0.05$

Existen **diferencias estadísticamente significativas entre la situación previa a la introducción del adalimumab y el final del estudio en la carga inmunomoduladora ($p < 0.05$).**

8.3.3 Uveítis posterior

Cinco pacientes presentaron uveítis posterior. Al inicio del estudio todos tuvieron tratamiento con infliximab como fármaco biológico y en un paciente se cambió a adalimumab por mal control de la inflamación a los 20 meses del infliximab, aumentando la n en las uveítis posteriores a 6. El tiempo desde el diagnóstico etiológico hasta el tratamiento con fármacos biológicos fue con infliximab de 100.40 ± 80.76 meses y adalimumab 110 meses no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos ($p = 0.919$). El tiempo medio de seguimiento con infliximab fue 47.6 ± 27 meses ($n=5$) y con adalimumab 40 meses ($n=1$).

Solo 1 paciente con uveítis posterior en tratamiento con infliximab tenía al principio del estudio, tratamiento con corticoides que pudo retirar a los 55 meses. Todos los pacientes tenían tratamiento con fármacos inmunomoduladores coadyuvantes, que se pudieron retirar en un caso con infliximab 20% (1/5) a los 4 meses y en el caso con adalimumab 100% (1/1) a los 40 meses.

El cambio de AVMC, celularidad en cámara anterior, celularidad en vítreo anterior y carga inmunomoduladora en las uveítis posteriores en tratamiento con infliximab y adalimumab viene reflejado en la tabla 16.

	Infliximab n=5			Adalimumab n=1		
	Pre	Final	p valor	Pre	Final	p valor
AVMC (LogMAR)	0.36±0.40	0.34±0.41	0.725	0.70±0.42	0.55±0.35	0.439
Células CA	0.10±0.31	0.00±0.00	0.317	0.00±0.00	0.00±0.00	1
Células VA	0.10±0.31	0.10±0.21	1	0.00±0.00	0.00±0.00	1
Carga IM	6.40±6.16	3,2±3.15	0.272	8.00±0.00	3.00±0.00	0.083

Tabla 16: Comparación de la media de la AVMC, CCA, CVA y carga inmunomoduladora previa al tratamiento con fármacos biológicos, infliximab y adalimumab, con la media al final del estudio en los pacientes con uveítis posteriores. Se considera estadísticamente significativa la diferencia cuando $p < 0.05$

No existen diferencias estadísticamente significativas entre ningún parámetro estudiado.

8.3.4 Panuveítis

Catorce pacientes presentaban panuveítis, de las cuales 6 tuvieron un cambio de tratamiento, por lo que el número total de pacientes con panuveítis que tuvieron tratamiento con infliximab fueron 9 y con adalimumab 11. El tiempo desde el diagnóstico etiológico hasta el tratamiento con fármacos biológicos fue con infliximab de 43.12 ± 77.61 meses y adalimumab 36.62 ± 14.56 , no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos ($p=0.819$). El tiempo medio de seguimiento con infliximab fue de 35.11 ± 20.82 (n=9) y con adalimumab 26.90 ± 14.86 (n=11).

Dentro de los pacientes con panuveítis en tratamiento con infliximab, 44.4% (4/9) tenían tratamiento con corticoides que se pudieron retirar en un 25% (1/4) de los pacientes a los 4 meses y 77.78% (7/9) tenían tratamiento con inmunomoduladores que consiguieron retirar en un 28.57% (2/7) a los 15.5 ± 3.53 meses. Dentro de los pacientes en tratamiento con adalimumab, 45.45% (5/11) tenían tratamiento con corticoides que consiguieron retirar en un 20% (1/5) a los 7 meses y un 81.81% (9/11) tenían tratamiento con inmunomoduladores que consiguieron retirar en un 33.33% (3/9) a los 26.00 ± 7.81 meses.

El cambio de AVMC, celularidad en cámara anterior, celularidad en vítreo anterior y carga inmunomoduladora en las uveítis posteriores en tratamiento con infliximab y adalimumab viene reflejado en la tabla 17.

	Infliximab n= 9			Adalimumab n=11		
	Pre	Final	p valor	Pre	Final	p valor
AVMC (LogMAR)	0.57±0.77	0.46±0.78	0.370	0.33±0.47	0.25±0.45	0.586
Células CA	0.58±0.60	0.20±0.34	0.05	0.64±0.61	0.34±0.62	0.030*
Células VA	0.69±0.82	0.33±0.66	0.143	0.81±0.99	0.65±1.20	0.246
Carga IM	8.33±5.15	4.11±4.86	0.002*	6.00±5.12	2.60±3.25	0.015*

Tabla 17: Comparación de la media de la AVMC, CCA, CVA y carga inmunomoduladora previa al tratamiento con fármacos biológicos, infliximab y adalimumab, con la media al final del estudio en los pacientes con panuveítis. Se considera estadísticamente significativa la diferencia cuando $p < 0.05$

Existen **diferencias estadísticamente significativas** entre la situación previa al tratamiento y la situación al final del estudio en cuanto **al cambio del número de células en cámara anterior en el grupo del adalimumab y en cuanto al cambio de la carga inmunomoduladora tanto en el grupo con infliximab como adalimumab.**

8.3.5 Córnea y conjuntiva

Tres pacientes presentaban la enfermedad autoinmune en la córnea o la conjuntiva. Cada uno tenía un fármaco biológico diferente para el control de su patología. El control de la queratitis ulcerativa periférica en contexto de paciente con artritis reumatoide fue con el infliximab. El paciente afecto de úlcera de Mooren bilateral se trató con adalimumab. El PMM tenía tratamiento con bolos de rituximab. El tiempo medio desde el diagnóstico etiológico hasta la administración de los fármacos biológicos fue en el caso del infliximab de 216 meses, adalimumab, 54 meses y rituximab 8 meses.

El paciente afecto de QUP tratada con infliximab, tenía tratamiento con corticoides e inmunomoduladores que no se pudieron retirar en todo el tiempo del estudio.

El paciente afecto de úlcera de Mooren en tratamiento con adalimumab tenía tratamiento coadyuvante con corticoides que se pudieron retirar a los 48 meses.

El cambio de AVMC y carga inmunomoduladora en las enfermedades autoinmunes con afectación de la córnea y conjuntiva en tratamiento con infliximab, adalimumab y rituximab viene reflejado en la tabla 18.

	Infliximab			Adalimumab			Rituximab		
	Pre	Final	p valor	Pre	Final	p valor	pre	final	p valor
AVMC (LogMAR)	1.75±1.76	1.55±2.05	0.683	1.55±2.05	1.55±2.05	1	0.00±0.00	0.25±0.07	0.102
Carga IM	7	5	0.83	4	0	0.083	0	0	1

Tabla 18: Comparación de la media de la AVMC y carga inmunomoduladora previa al tratamiento con fármacos biológicos, infliximab, adalimumab y rituximab con la media al final del estudio en los pacientes con enfermedades autoinmunes con afectación de la córnea y/o conjuntiva. Se considera estadísticamente significativa la diferencia cuando $p < 0.05$

No existen diferencias estadísticamente significativas en los parámetros estudiados.

8.4. RESULTADO DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN FUNCIÓN DEL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO:

8.4.1 ENFERMEDAD DE BEHÇET

Seis pacientes presentaban enfermedad de Behçet. La edad media de los pacientes era 34 ± 14.12 años (24 a 41). Eran 33.34% mujeres (2/6), y 66.67% hombres (4/6).

Los 6 pacientes tenían como diagnóstico de localización panuveítis en el momento de la indicación de los fármacos biológicos. El tiempo desde el diagnóstico etiológico hasta el tratamiento con fármacos biológicos fue de 50.16 ± 51.12 (12 - 144) meses, con infliximab de 48.75 ± 63.81 meses y adalimumab 44.80 ± 24.96 , no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 ($p=0.901$).

El 50% de los pacientes presentaban al inicio del estudio tratamiento con infliximab y el otro 50% con adalimumab. Al final del estudio, 66.67% de los pacientes (4/6) presentaban tratamiento con adalimumab y el 33.34% con infliximab. Existiendo cambio de tratamiento en 2 pacientes de infliximab a adalimumab. En un paciente se realizó un triple cambio volviendo al infliximab desde el adalimumab.

El tratamiento inmunomodulador previo fue en 2 pacientes CSA y AZP y en el resto, MTX; en otro CSA y las combinaciones Pred y MMF y Pred y CSA. En un 50% de los pacientes se pudo retirar el tratamiento inmunomodulador clásico; el tiempo medio fue 26.33 ± 15.30 meses de la introducción del fármaco biológico. Tiempo medio de tratamiento con infliximab 24.00 ± 22.67 meses y tiempo medio de tratamiento con adalimumab 26.40 ± 21.39 meses. Los datos de cambio de AVMC, celularidad en la cámara anterior, celularidad en vítreo anterior y carga inmunomoduladora están reflejados en la tabla 19.

	Infliximab (n=4)			Adalimumab (n=5)		
	Pre	Final	p valor	Pre	Final	p valor
AVMC (LogMAR)	0.35±0.46	0.13±0.26	0.252	0.030±0.09	0.06±0.084	0.196
Células CA	0.62±0.74	0.18±0.37	0.201	0.70±0.63	0.25±0.42	0.077
Células VA	0.56±0.90	0.37±0.69	0.855	0.60±0.80	0.55±1.00	0.521
Carga IM	9.25±4.16	6.75±6.20	0.050	6.75±6.20	1.25±2.31	0.023*

Tabla 19: Comparación de la media de la AVMC, CCA, CVA y carga inmunomoduladora previa al tratamiento con fármacos biológicos, infliximab y adalimumab, con la media al final del estudio en los pacientes con Enfermedad de Behçet. Se considera estadísticamente significativa la diferencia cuando $p < 0.05$

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) **entre la situación previa a los fármacos y el final del estudio en cuanto a la carga inmunomoduladora en los pacientes en tratamiento con adalimumab.**

8.4.2 ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Cuatro pacientes presentaban uveítis en relación con AIJ. La edad media de los pacientes fue de 10.25 ± 4.27 años (5- 15).

La distribución por sexo fue de 3 mujeres y 1 hombre. Todos los pacientes presentaba uveítis anterior. El 100% fueron tratados con adalimumab como fármaco biológico. El tiempo desde el diagnóstico etiológico hasta el tratamiento con adalimumab fue de $43.25.5 \pm 43.20$ meses.

Como tratamiento inmunomodulador previo, todos tenían tratamiento con Metrotexato que solo se pudo retirar en un paciente a los 26 meses de la introducción del adalimumab.

Tiempo medio de tratamiento con adalimumab 27.00 ± 13.22 meses.

Los datos de cambio de AVMC, celularidad en cámara anterior, celularidad en vítreo anterior y carga inmunomoduladora están reflejados en la tabla 20.

	Adalimumab (n=4)		
	Pre	Final	p valor
AVMC (LogMAR)	0.02±0.046	0.00±0.00	0.143
Células CA	1.18±0.75	0.06±0.17	0.002*
Células VA	0.12±0.35	0.00±0.00	0.317
Carga IM	5.50±2.32	3.25±1.58	0.040*

Tabla 20: Comparación de la media de la AVMC, CCA, CVA y carga inmunomoduladora previa al tratamiento con adalimumab, con la media al final del estudio en los pacientes con AIJ. Se considera estadísticamente significativa la diferencia cuando $p < 0.05$

Existen **diferencias estadísticamente significativas** en el cambio de la situación previa a los fármacos biológicos y el momento final del estudio en cuanto a **la celularidad en la cámara anterior ($p<0.05$) y la carga inmunomoduladora ($p<0.05$).**

8.4.3 ENFERMEDAD DE VOGT KOYANAGI- HARADA

Cuatro Pacientes presentaban enfermedad de VKH. Todos eran mujeres.

La edad media de los pacientes en el momento del estudio fue de 42.4 ± 25.42 (desde 41 a 65 años). Todos los pacientes presentaban panuveítis.

El tiempo desde el diagnóstico etiológico hasta el tratamiento con fármacos biológicos fue de 12 ± 12.10 meses (5- 31), con infliximab de 6.50 ± 2.12 meses y adalimumab 32.40 ± 12.81 meses existiendo. con diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos ($p=0.043$). Tiempo medio de tratamiento con infliximab 22.00 ± 3.09 y con adalimumab $16.50 \pm 9,4$ meses.

La distribución de fármacos biológicos al comienzo del estudio fue; 3 pacientes (75%) infliximab y uno (25%) adalimumab. Existió cambio de tratamiento en 3 pacientes a los 25.67 ± 7.76 meses (17- 32), en un paciente por elevación de encimas hepáticos y en los otros 2 por falta de control de la inflamación. Todos los pacientes al final del estudio presentaban tratamiento con adalimumab. El tratamiento inmunomodulador previo fue en 2 pacientes la asociación de Pred y CSA, en uno Pred, CSA y AZP y en otro sólo Pred. Se pudo retirar la inmunomodulación en el caso del paciente que solo tenía Pred.

Los datos de cambio de AVMC, celularidad en la cámara anterior, celularidad en vítreo anterior y carga inmunomoduladora están reflejados en la tabla 21.

	Infliximab (n=3)			Adalimumab (n=4)		
	Pre	Final	p valor	Pre	Final	p valor
AVMC (LogMAR)	0.67±0.60	0.71±0.56	0.870	0.80±0.51	0.61±0.61	0.516
Células CA	0.67±0.51	0.35±0.039	0.309	0.51±0.44	0.12±0.23	0.041*
Células VA	1.16±0.75	0.50±0.83	0.147	1.00±1.3	0.87±1.64	0.544
Carga IM	10.00±6.26	2.00±2.36	0.023*	3.25±1.05	0.50±0.90	0.007*

Tabla 21: Comparación de la media de la AVMC, CCA, CVA y carga inmunomoduladora previa al tratamiento con infliximab y adalimumab, con la media al final del estudio en los pacientes con VKH. Se considera estadísticamente significativa la diferencia cuando $p<0.05$

Existen diferencias estadísticamente significativas en la carga inmunomoduladora con el infliximab ($p=0.023$) y el adalimumab ($p=0.007$) y número de células en la cámara anterior con el adalimumab ($p=0.041$).

8.5. COMPLICACIONES Y RESULTADOS DE LA ENCUESTA DE SATISFACCIÓN

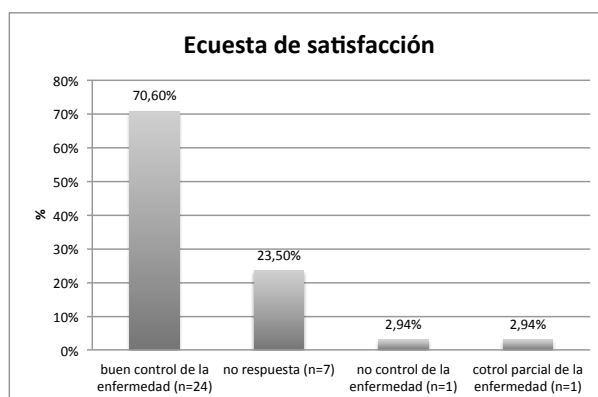
En esta sección sólo se van a tener en cuenta las complicaciones generales que son las relacionadas con la medicación objeto del estudio.

En la **revisión de historias clínicas** se señalan complicaciones que podrían estar relacionadas con los fármacos biológicos en 5 pacientes (14.70%) siendo, en 3 pacientes; efectos secundarios inespecíficos tras la inyección de tipo local (picor, escozor, prurito) o general (cansancio, vómitos, malestar general). Cuatro de estos 5 pacientes tenían tratamiento con infliximab y uno con adalimumab.

Dos pacientes (5.88%) presentaron **complicaciones graves** que provocaron la retirada del fármaco biológico; en un paciente se describe la reacción alérgica al infliximab que se cambió a adalimumab y en otro, elevación de encimas hepáticas con infliximab que también obligaron a cambiar a adalimumab.

En la **encuesta telefónica de satisfacción** se incluyeron 26 pacientes de los cuales sólo respondieron que habían presentado complicaciones relacionadas con el tratamiento 2 pacientes; una describía la elevación de encimas hepáticas y otra reacciones locales en el lugar de la inyección, ambos pacientes estaban en tratamiento con infliximab.

En relación a la **encuesta de satisfacción**, los datos vienen reflejados en la gráfica 15.



Gráfica 15: Resultados de la encuesta de satisfacción

9. Discusión

9. Discusión

9.1 DISCUSIÓN

Las enfermedades autoinmunes del globo ocular donde se incluyen las uveítis, el PMM, la úlcera de Mooren y la QUP, constituyen un grupo de patologías con baja incidencia en la población general, pero con gran potencial de morbilidad ocular.¹ Los corticoides constituyen el estándar de tratamiento y primer escalón; sin embargo su uso crónico está relacionado con efectos secundarios importantes. La terapia inmunomoduladora surge como alternativa para reducir el tratamiento con corticoides, pero no está exenta de efectos secundarios e incluso, algunos pacientes no responden a ella. En los últimos años, gracias al mejor conocimiento del sistema inmune se han desarrollado nuevos fármacos, más específicos para el tratamiento de estas enfermedades, como son los fármacos biológicos. Sin embargo, existe una falta de recomendaciones basadas en la evidencia en relación al uso de estos medicamentos en el manejo de las uveítis y especialmente, las enfermedades autoinmunes de la superficie ocular. Por ello, es de gran interés para los especialistas en inmunología ocular, tener información clara de los resultados del uso de éstos medicamentos en los diferentes estudios a través de las publicaciones indexadas y compararlos con los datos de cada centro en particular. Por lo tanto, el análisis de la eficacia y seguridad de los fármacos inmunomoduladores biológicos para el control de la enfermedad autoinmune ocular en la Unidad de Inmunología Ocular del HCUV y su comparación con lo descrito en la literatura, como establecen los objetivos del presente estudio, puede ser un correcto acercamiento para una buena práctica clínica.

Para su comparación, la mejor manera de acceder a estos datos indexados, es mediante las revisiones sistemáticas y los paneles de recomendaciones de expertos. En la literatura existen 2 artículos recientes que intentan resumir las publicaciones más importantes con respecto a el uso de estos medicamentos.^{5, 6} En el artículo de Cordero-Coma y cols (2013)⁶ se describe la evidencia del uso del infliximab y adalimumab para enfermedades autoinmunes del globo ocular según "Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence in the May 2009 adaptation" (Anexo 3) como nivel de recomendación C y de evidencia 2b mientras que el etanercept parece ser no eficiente con un nivel de recomendación A y evidencia 1b.⁶ Levy-

Clarke y cols en 2014, publican las recomendaciones del panel de expertos según criterios del “*Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) assesment system for individual studies*”(Anexo 4). En este artículo, se describe una fuerte recomendación de la terapia precoz con infliximab y adalimumab en el manejo de la enfermedad de Behçet y, como fármaco de segunda línea en pacientes con AIJ y en las uveítis secundarias a artropatías seronegativas. Sin embargo, se describe una recomendación discrecional en otras formas de inflamación como sarcoidosis, escleritis y panuveítis. Por último, se recomienda cambiar el etanercept, cuando está indicado para el control de patologías no oculares, por infliximab o adalimumab, en caso de que los pacientes desarrollen trastornos inflamatorios oculares.⁵ Las indicaciones de los pacientes de nuestro estudio apoyan las principales indicaciones descritas en la literatura,^{5,6} siendo los diagnósticos etiológicos con más peso en nuestra base de datos, la enfermedad de Behçet, la AIJ y las artropatías seronegativas, y el principal diagnóstico de localización la panuveítis.⁵ De los 2 pacientes que comenzaron con etanercept como fármaco biológico, en uno de ellos se cambió a adalimumab, mientras que en el otro paciente no se hizo el cambio, por indicación expresa de reumatología. Esta indicación estaría en desacuerdo con las opiniones del panel de expertos y la evidencia científica.^{5,6}

Cabe destacar con respecto a la **distribución por diagnóstico etiológico**, el menor número de pacientes con patologías idiopáticas en nuestro estudio (18.18%) en relación con varios estudios multicéntricos;^{4, 27} esto podría dar idea de la eficacia diagnóstica del grupo comparándose con la descrita en la revisión sistemática.⁶ En relación a la etiología, en nuestro estudio, son todas no infecciosas salvo en un caso de panuveítis, donde el diagnóstico etiológico es tuberculosis; hay que señalar que se trató con una pauta completa previa a la administración de fármacos biológicos. Es importante recordar que es imprescindible la realización del test de la tuberculina (Mantoux), o los nuevos IGRAS y la radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento con anti TNF, como se realiza por protocolo en nuestro centro, encontrando 3 casos con Mantoux positivo e iniciando pauta profiláctica con isoniacida durante 9 meses. En estos casos la introducción del fármaco biológico se hizo un mes después del comienzo del tratamiento con isoniacida, aunque no está del todo claro cuál debe ser el intervalo entre los 2 tratamientos.²³ La tuberculosis activa como cualquier infección crónica reciente constituye una contraindicación para el tratamiento con anti-TNF.^{7,27}

Una limitación de este estudio y de la mayoría de las publicaciones relacionadas, es la dificultad de la **valoración de la eficacia y, secundariamente** su comparación con otros trabajos, debido a la no existencia criterios estandarizados para ello. El parámetro analizado

con más frecuencia en las series de datos publicadas, es el grado de inflamación según criterios establecidos por el grupo SUN, seguido por la agudeza visual mejor corregida antes y después del tratamiento y la carga inmunomoduladora.²⁶ Otras medidas de la efectividad analizadas en las diferentes publicaciones fueron el grosor macular, el tiempo para la remisión, el tiempo para la retirada de los corticoides, la PIO, las concentraciones séricas de infliximab, la existencia de anticuerpos neutralizadores y los niveles de linfocitos T reguladores.^{6, 7, 27, 28} En nuestro estudio, se seleccionaron como parámetros para valorar la eficacia de los fármacos biológicos: el tiempo para reducción y retirada de corticoides e inmunomodulación, las dosis de cada uno, la AVMC, el grado de inflamación en la cámara anterior y vítreo anterior (según criterio del grupo SUN) y la carga inmunomoduladora.

Con respecto a estos parámetros, en **términos generales, los fármacos biológicos infliximab y adalimumab parecen ser eficaces en el control de las patologías autoinmunes oculares.** En relación al etanercept y el rituximab, no tenemos suficientes datos para llegar a ninguna conclusión general.

En relación a la **reducción y retirada del tratamiento inmunomodulador**; se pudieron reducir los corticoides e inmunomoduladores en $87.50 \pm 17.67\%$ pacientes. El porcentaje de retirada sin embargo, no fue tan bueno, $42.50 \pm 24.74\%$, pero similar al descrito por Kruh y cols (2013) para el infliximab,⁴ aunque el tiempo para ello en nuestro estudio fue mayor.

En la comparación de la AVMC, celularidad y carga inmunomoduladora en la situación previa a los fármacos biológicos con la situación al final del estudio; se describen mejorías clínicas de todos los parámetros analizados en todos los pacientes y agrupaciones, excepto en la enfermedad de Behçet y VKH en tratamiento con adalimumab e infliximab respectivamente, donde la visión empeora levemente; hecho que podría ser debido a la existencia de otros factores intercurrentes como por ejemplo, la catarata, membranas neovasculares o atrofia retiniana que podrían evolucionar a pesar de estar controlada la inflamación. En estas comparaciones, encontramos **diferencias estadísticamente significativas** con el infliximab en cuanto a la carga inmunomoduladora. Mientras que con adalimumab, parece que los resultados son mejores, existiendo diferencias estadísticamente significativas en la carga inmunomoduladora y el número de células en la cámara anterior.

En el análisis detallado de estos parámetros a lo largo de los primeros 24 meses, se obtienen más diferencias estadísticamente significativas, especialmente con el infliximab. Se describen

diferencias, no solo con respecto a la carga inmunomoduladora, sino también con el cambio de AVMC y la celularidad en cámara anterior y vítreo. Estas diferencias dan al infliximab una superioridad sobre el adalimumab en los primeros 24 meses en cuanto a mejoría de AVMC y celularidad en vítreo anterior.

Sin embargo, si se analiza **la tasa de retirada por paciente y por año de seguimiento de** cada uno de los fármacos y se compara con la literatura, nuestros datos son similares a los publicados para el adalimumab y el etanercept, pero en el caso del infliximab, donde existe una tasa de 0.134, se superan los valores descritos (0.058)⁶ indicando un aumento de la frecuencia de retirada en nuestro grupo. La causa principal tanto en lo publicado como en nuestra serie es la ineficacia en el control de la inflamación. Este dato, junto con el menor número de resultados estadísticamente significativos en el análisis hasta el final del estudio con el infliximab, nos hace sospechar una pérdida de la efectividad del infliximab tras 24 meses de tratamiento. Esta pérdida de efectividad, podría ser secundaria a la aparición de anticuerpos frente a la fracción murina⁴ como consecuencia de una inmunomodulación coadyuvante insuficiente. En la mayoría de los estudios el infliximab se asocia con MTX, a diferencia de AZP o CSA que son los inmunomoduladores coadyuvantes usados con más frecuencia en nuestro estudio.⁴ Otra causa, podría ser una dosis insuficiente según postulan varios autores.^{4,24}

En la mayor parte de las series publicadas, se describen mejorías significativas en todos los parámetros analizados (AVMC, celularidad y carga inmunomoduladora),^{6, 7, 27, 29} a diferencia de nuestro estudio, donde se describen mejorías clínicas pero no significativas en todos los casos. Una de las razones puede ser el menor tiempo de seguimiento de determinados estudios con respecto al nuestro, sin tener casos con pérdida secundaria de eficacia^{6, 7, 29}; otro, la diferente distribución de los diagnósticos de localización en cada serie. En muchos estudios, el principal diagnóstico de localización son las uveítis anteriores,^{4, 7} a diferencia del nuestro, que son las posteriores, indicando casos más graves y de peor control.⁴ Otra razón, pudiera ser el tiempo más prolongado desde el diagnóstico hasta el inicio del fármaco biológico, sobre todo en el caso de un “*switching*” o cambio de tratamiento.^{5, 6} Además, en varios de estos pacientes debido al tiempo del trámite para la aceptación de la terapia, se tuvo que indicar tratamiento corticoideo, con lo que en muchos casos se pudo controlar la inflamación, de tal manera que en la exploración previa al fármaco biológico no se describen células en cámara anterior ni en vítreo, dando la falsa impresión de estar controlada la enfermedad. En nuestro estudio, en la exploración inicial, se describe celularidad en cámara anterior en un 45.56% y

en vítreo en un 32.91 % de los pacientes a diferencia de otras series que presentaban inflamación en la mayoría de los pacientes al comienzo del estudio.^{7, 27} Por último, en algunas publicaciones, se describe la pauta de inducción para los fármacos biológicos como parámetro relacionado con la buena respuesta;^{6, 23} en nuestro caso sólo se indica en el caso del infliximab.

En relación al análisis por diagnóstico de localización y etiológico, se definen tres **pautas terapéuticas de actuación**, que van asociadas a buena respuesta clínica: uveítis anterior y adalimumab, uveítis intermedia y adalimumab y AIJ y adalimumab. Sin embargo, en otros diagnósticos de localización, no existen preferencias tan claras, como en el caso de las uveítis posteriores y panuveítis, requiriendo incluso cambios, *switching* entre tratamientos. Esto podría estar relacionado con la mayor variabilidad de diagnósticos etiológicos en estos grupos junto con el control más difícil de las uveítis en estas localizaciones, especialmente si se asocian con vasculitis.⁴⁻⁶ Si se comparan nuestros datos con las series publicadas, podemos encontrar todas las indicaciones y combinaciones de diagnóstico con tratamiento, pero en las revisiones sistemáticas, las combinaciones con más fuerza serían uveítis anterior y adalimumab, especialmente en el caso de las uveítis anteriores en la infancia.^{6, 28, 30, 31}

En el análisis estadístico por diagnóstico de localización y etiológico existen más diferencias estadísticamente significativas con el adalimumab, además de ser el único fármaco indicado en UA, UI y AIJ. El adalimumab no sólo mejora la carga inmunomoduladora sino también la celularidad en la cámara anterior en las Uveítis anteriores y secundarias a AIJ, panuveítis y enfermedad de VKH a diferencia del infliximab, que o no está indicado (como en la UA, UI y AIJ), se tiene que cambiar a lo largo del estudio por el adalimumab y sólo presenta diferencias significativas en el caso de la carga inmunomoduladora. Es importante señalar que en el caso de las uveítis posteriores en tratamiento con ambos fármacos, infliximab y adalimumab, a pesar de mejorar casi todos los parámetros, no existe ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Otra de las cuestiones importantes en relación con el uso de los fármacos biológicos es si esta **terapia puede ser retirada en algunos pacientes que han logrado el control de la inflamación ocular**. Algunos autores proponen que esta opción es posible,^{4, 32} sin embargo, no existen protocolos establecidos ni consenso en cuanto al tiempo necesario para ello, ya que todavía no existen estudios de largo tiempo de evolución y en los casos que se ha retirado los resultados no son totalmente positivos.⁴ Algunos sugieren ir espaciando y disminuyendo la

dosis cuando se ha logrado la remisión del proceso inflamatorio.²³ En nuestro estudio no se ha retirado el tratamiento con fármacos biológicos en ningún paciente en 7 años de tiempo máximo de seguimiento con el infliximab y 6 años de seguimiento con adalimumab, pero si se ha comenzado a espaciar en dos pacientes con resultados favorables.

El porcentaje de pacientes **con complicaciones** observados en nuestro estudio fue 14.70%, 5 pacientes, de los cuales, en 2 (5.88%) hubo que retirar la medicación por la gravedad de las mismas. Dato bastante más favorable a otros descritos en las publicaciones con respecto a la incidencia general de efectos secundarios^{4, 33} y similar a otros con respecto a la incidencia de complicaciones graves.⁴ Los efectos secundarios más frecuentes fueron reacciones inespecíficas tras la administración de los fármacos, rash, fatiga, cefaleas o infecciones leves. En nuestro estudio ningún paciente fue diagnosticado de cáncer durante el periodo de seguimiento

El número de casos descritos en la literatura con respecto al uso de los fármacos biológico **en las enfermedades autoinmunes de la córnea y conjuntiva** es aún más reducido que el número descrito en pacientes con uveítis; la mayor parte son publicaciones de casos clínicos. Las pautas de tratamiento indicadas en nuestro estudio, son las pautas más encontradas en la literatura: úlcera de Mooren y adalimumab,²⁰ PMM con rituximab⁸ y queratitis ulcerativa periférica con infliximab;²² con estos fármacos, como en nuestro estudio, se describen buenos resultados en cuanto al control de la inflamación, reducción de tratamientos previos y menores efectos secundarios que la inmunomodulación previa con ciclofosfamida.^{8, 20} No se describen mejorías significativas de la agudeza visual, debido a la mala visión previa que presentaban los pacientes generalmente por la asociación con fibrosis corneal y grandes astigmatismos.

En resumen se ha demostrado que nuestro protocolo de tratamiento de fármacos biológicos con infliximab y adalimumab es efectivo en el control de la enfermedades autoinmunes oculares, induciendo en la mayoría de los pacientes la remisión clínica y la reducción de tratamientos coadyuvantes con pocos efectos secundarios.

Con esta base datos en un futuro se podrían realizar estudios de regresión con el objetivo de ver cuales son los parámetros y en que grado, más relacionados con la mejor respuesta de los fármacos biológicos.

9.2 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio tiene algunas limitaciones; la principal es el bajo tamaño muestral, debido a que las uveítis y especialmente, las enfermedades autoinmunes de la córnea y conjuntiva, como se ha descrito anteriormente, son patologías con baja incidencia en la población.

Otra limitación, es la gran variabilidad de los datos de la muestra; dentro de nuestra población se mezclan pacientes con muy distintas patologías, diagnósticos etiológicos, agudezas visuales, pautas de tratamiento previos inmunomoduladores e incluso fármacos biológicos, que hace que, al intentar estudiar los resultados más detenidamente, sea difícil establecer conclusiones y pautas de tratamiento, especialmente en el grupo de enfermedades autoinmunes de la córnea y conjuntiva, donde se incluyen 3 patologías de muy diferente etiología y se emplea un fármaco diferente para cada una, lo que hace que la potencia estadística sea muy baja.

Por último, también una limitación, directamente relacionada con la naturaleza retrospectiva del trabajo, sería la imposibilidad de evaluar determinados parámetros descritos en otros estudios, porque no este protocolizada su evaluación en cada revisión, por ejemplo el grosor macular por OCT.

10. Conclusiones

10. Conclusiones

Los fármacos inmunomoduladores biológicos, infliximab y adalimumab constituyen en términos generales, una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de enfermedades autoinmunes oculares, ya que permiten controlar la inflamación y reducir o retirar otros tratamientos coadyuvantes

Es posible que cada uno de los fármacos tenga su indicación, dependiendo de la intensidad de la inflamación, localización y etiología del proceso autoinmune

11. Bibliografía

11. Bibliografía

1. Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol* 1996;80:844-848.
2. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, et al. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1159-1162.
3. Foster CSVA. Immunosuppressive chemotherapy. In: Foster CS, Vitale AT (ed), *Diagnosis and treatment of uveitis*: Jaypee-Highlights; 2013:238-289.
4. Kruh JN, Yang P, Suelves AM, Foster CS. Infliximab for the treatment of refractory noninfectious Uveitis: a study of 88 patients with long-term follow-up. *Ophthalmology* 2014;121:358-364.
5. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al. Expert Panel Recommendations for the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders. *Ophthalmology* 2013.
6. Cordero-Coma M, Yilmaz T, Onal S. Systematic review of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy for treatment of immune-mediated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21:19-27.
7. Diaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuna C, et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology* 2012;119:1575-1581.
8. Shetty S, Ahmed AR. Critical analysis of the use of rituximab in mucous membrane pemphigoid: a review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2013;68:499-506.
9. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987;103:234-235.
10. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509-516.
11. Robert B. Nussenblatt SMWE. *Uveitis, Fundamentals and Clinical Practice*. 4th ed. St Louis, Missouri: Mosby Elsevier; 2010.

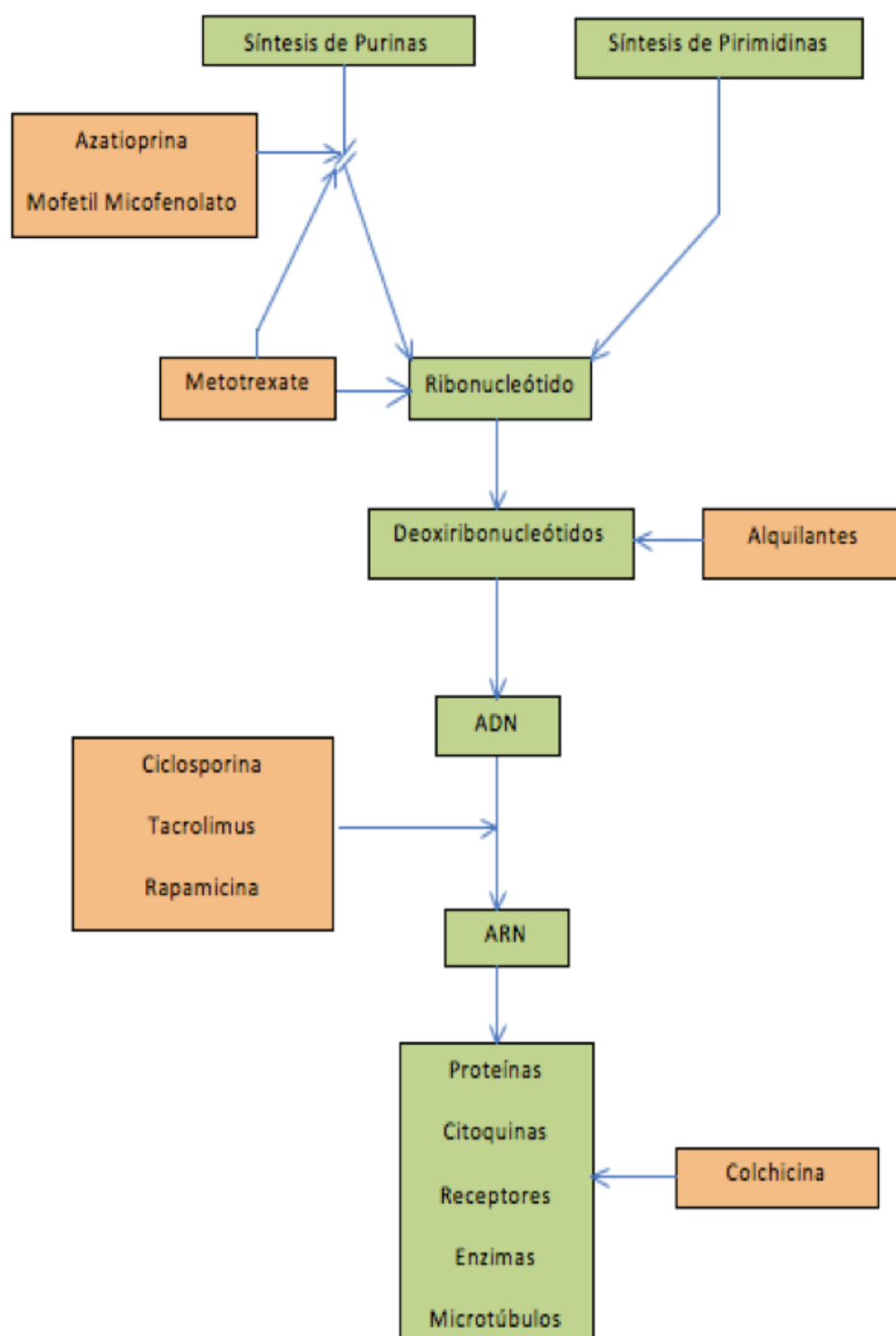
12. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology* 1985;92:467-471.
13. Moorthy RS RP, Read RW, Van Gelder RN, Vitale AT, Bodaghi B, Parrish CM. *Intraocular inflammation and Uveitis*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2011-2012:347.
14. Nussenblatt RB, Whitcup, S.M.(Eds). *Uveitis, Fundamentals and Clinical Practice*. 4th ed. St Louis, Missouri: Mosby Elsevier; 2010:433.
15. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Archives of dermatology* 2002;138:370-379.
16. Krachmer JH. MM, Holland EJ. *Cornea, Fundamentals, Diagnosis and Management*. 3rd ed. USA: Mosby; 2011:1317.
17. Reidy JJ BC, Florakis GJ, Goins KM, Hammersmith K, Rootman DS, Weisenthal RW, Coroneo MT, Parrish CM. Clinical approach to Immune-Related Disorders of the External Eye. *External Disease and Cornea Basic and Clinical Science Course American Academy of Ophthalmology*; 2011-2012:471.
18. Foster CS. *Cornea. Fundamentals, Diagnosis and Management. Chapter 51. Cicatricial Pemphigoid*. Third ed; 2011:1317.
19. Kirzhner M, Jakobiec FA. Ocular cicatricial pemphigoid: a review of clinical features, immunopathology, differential diagnosis, and current management. *Seminars in ophthalmology* 2011;26:270-277.
20. Cordero-Coma M, Benito MF, Fuertes CL, Antolin SC, Garcia Ruiz JM. Adalimumab for Mooren's ulcer. *Ophthalmology* 2009;116:1589, 1589 e1581.
21. Foster CS. Ocular manifestations of the potentially lethal rheumatologic and vasculitic disorders. *J Fr Ophtalmol* 2013;36:526-532.
22. Yagci A. Update on peripheral ulcerative keratitis. *Clin Ophthalmol* 2012;6:747-754.
23. Diaz -Llopis M. *Uveítis. Protocolos diagnósticos y nuevas estrategias terapéuticas: Grupo español multicéntrico para estudio de las uveítis-GEMU, Sociedad española de uveítis e inflamación ocular-SEDU*; 2011.
24. Sukumaran S, Marzan K, Shaham B, Reiff A. High dose infliximab in the treatment of refractory uveitis: does dose matter? *ISRN rheumatology* 2012;2012:765380.
25. Khoshnood B, Mesbah M, Jeanbat V, Lafuma A, Berdeaux G. Transforming scales of measurement of visual acuity at the group level. *Ophthalmic Physiol Opt* 2010;30:816-823.

26. Nussenblatt RB, Peterson JS, Foster CS, et al. Initial evaluation of subcutaneous daclizumab treatments for noninfectious uveitis: a multicenter noncomparative interventional case series. *Ophthalmology* 2005;112:764-770.
27. Diaz-Llopis M, Garcia-Delpech S, Salom D, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2008;24:351-361.
28. Simonini G, Druce K, Cimaz R, Macfarlane GJ, Jones GT. Current evidence of anti-tumor necrosis factor alpha treatment efficacy in childhood chronic uveitis: A systematic review and meta-analysis approach of individual drugs. *Arthritis care & research* 2014;66:1073-1084.
29. Calvo-Rio V, Blanco R, Beltran E, et al. Anti-TNF-alpha therapy in patients with refractory uveitis due to Behcet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology (Oxford, England)* 2014.
30. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, et al. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis care & research* 2011;63:612-618.
31. Garcia-De-Vicuna C, Diaz-Llopis M, Salom D, et al. Usefulness of adalimumab in the treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Mediators of inflammation* 2013;2013:560632.
32. Ardoin SP, Kredich D, Rabinovich E, Schanberg LE, Jaffe GJ. Infliximab to treat chronic noninfectious uveitis in children: retrospective case series with long-term follow-up. *Am J Ophthalmol* 2007;144:844-849.
33. Suhler EB, Smith JR, Giles TR, et al. Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial. *Arch Ophthalmol* 2009;127:819-822.

12. Anexos

12. Anexos

ANEXO 1: Esquema representativo de la acción de los “inmunomoduladores clásicos”



Anexo 2: Esquema de la graduación para tabular la carga de inmunosupresión y categorizar los cambios de tratamiento.²⁶

Table 2. Grading Scheme Used to Tabulate Immunosuppression Load and Categorize Changes in Treatment Regimen between Visits

Medication	Immunosuppression Grade, Based on Dose in mg/kg/day (or per Week if Dosed Weekly)									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Prednisone	0	<0.15	0.15–0.30	0.31–0.45	0.46–0.60	0.61–0.75	0.76–0.90	0.91–1.05	1.06–1.20	>1.20
Cyclosporine	0	<0.75	0.75–1.50	1.51–2.25	2.26–3.00	3.01–3.75	3.76–4.50	4.51–5.25	5.26–6.00	>6.00
Azathioprine*	0	<0.25	0.25–0.50	0.51–0.75	0.76–1.00	1.01–1.25	1.26–1.50	1.51–1.75	1.76–2.00	>2.00
Mycophenolate	0	<10	10–20	21–30	31–40	41–50	51–60	>60	—	—
Methotrexate	0	<0.05	0.05–0.10	0.11–0.15	0.16–0.20	0.21–0.25	0.26–0.30	0.31–0.35	0.36–0.40	>0.40
Cyclophosphamide	0	<0.25	0.25–0.50	0.51–0.75	0.76–1.00	1.01–1.25	1.26–1.50	1.51–1.75	1.76–2.00	>2.00
Chlorambucil	0	<0.025	0.025–0.050	0.051–0.075	0.076–0.100	0.101–0.125	0.126–0.150	0.151–0.175	0.176–0.200	>0.200

Dose ranges are for the average in mg/kg/day, except for weekly doses of methotrexate, which are measured as mg/kg/week. Grade 1 is assigned to any administered dose that is less than the designated limit.
*No patients in this study enrolled while receiving azathioprine.

Anexo 3: Nivel de evidencia de las publicaciones basado según *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence in the May 2009 adaptation*⁶

- (1a) systematic reviews of randomized controlled trials with homogeneity
- (1b) individual randomized controlled trials with narrow confidence intervals
- (1c) trials in which all patients are cured or none are
- (2a) systematic reviews of cohort studies with homogeneity
- (2b) individual cohort study, or low-quality randomized controlled trials
- (2c) “outcomes” research and ecological studies
- (3a) systematic reviews of case-control studies with homogeneity
- (3b) individual case-control study
- (4) case-series and poor-quality cohort and case-control studies
- (5) expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research, or “first principles.” N/A, not applicable.

Anexo 4: Criterios del “*Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) assesment system for individual studies*”⁵

Table 1. Implementation of Strength of Evidence Recommendations Using Scottish Intercollegiate Guideline Network and Grading Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Criteria

To rate individual studies, a scale based on SIGN is used. The following definitions and levels of evidence to rate individual studies were used.	
I++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
I+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
I–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
II++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies or high-quality case-control or cohort studies with very low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
II+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a high probability that relationship is causal
II–	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is causal
III	Nonanalytic studies (e.g., case reports, case series)
Recommendations for care are formed based on the body of the evidence. The following body of evidence quality ratings are defined by GRADE.	
Good quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change estimate
Insufficient quality	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate; any estimate of effect is very uncertain
Key recommendations for care are defined by GRADE ³ as follows.	
Strong recommendation	Used when the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects or clearly do not
Discretionary recommendation	Used when the tradeoffs are less certain—either because of low-quality evidence or because evidence suggests that desirable and undesirable effects are closely balanced

GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation; RCT = randomized controlled trial; SIGN = Scottish Intercollegiate Guideline Network.