



Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA)
Grupo de Superficie Ocular

***ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LAS UVEÍTIS EN LA
ENFERMEDAD DE ADAMANTIADAS-BEHÇET***

Trabajo fin de Máster presentado por Miriam Jimena Allende Muñoz
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, Septiembre de 2015.

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

Al Profesor Pastor, por ayudarme a sacar cada día lo mejor de mi.

Al Dr. José María Herreras Cantalapiedra, tutor de este trabajo, por ser simplemente único, y que con su paciencia y motivación ha sido fundamental en mi formación y en la realización de este trabajo.

A la Dra. Margarita Calonge, por brindarme la oportunidad de realizar este máster y de la cual me llevo no solo conocimientos si no herramientas para ser mejor en cada aspecto de mi vida.

A mi compañero de máster el Dr. Yrbani Lantigua, por ser el mejor compañero que he podido tener y que además se convirtió en un excelente amigo.

A Lucia Ibares-Frías, por brindarme su amistad.

A todos los que conforman el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, en especial a los residentes por su ayuda y cariño.

A todos los que conforman el IOBA por su hospitalidad.

Y a todos que de alguna forma influyeron y colaboraron con la realización de este estudio.

Y por supuesto a mi familia por su apoyo incondicional, en especial a Alejandra Allende.

ÍNDICE

1. Impresos	7
2. Curriculum vitae	11
3. Resumen	13
4. Abreviaturas	15
5. Justificación, hipótesis y objetivos	
5.1. Justificación.....	17
5.2. Hipótesis.....	18
5.3. Objetivos.....	18
6. Estado actual del tema	
6.1. Uveítis	19
6.1.1. Concepto de uveítis.....	19
6.1.2. Epidemiología de las uveítis.....	19
6.1.3. Clasificación de las uveítis.....	19
6.1.4. Graduación de la inflamación.....	21
6.1.5. Complicaciones de las uveítis.....	21
6.1.6. Tratamiento de las uveítis.....	22
6.2. Enfermedad de Adamantiades-Behçet.....	26
6.2.1. Concepto de enfermedad de Adamantiades-Behçet.....	26
6.2.2. Epidemiología de enfermedad de Adamantiades-Behçet.....	26
6.2.3. Etiología de la enfermedad de Adamantiades-Behçet.....	27
6.2.4. Manifestaciones de enfermedad de Adamantiades-Behçet.....	27
6.2.5. Criterios diagnósticos.....	28
6.2.6. Tratamiento de enfermedad de Adamantiades-Behçet.....	29
7. Materiales y métodos	
7.1. Diseño de la investigación.....	30
7.2. Aspectos éticos.....	30
7.3. Muestra.....	30
7.3.1. Selección de la muestra.....	30
7.3.1.1. Criterios de inclusión.....	30

7.3.1.2. Criterios de exclusión.....	30
7.4. Recogida de datos.....	31
7.5. Análisis de los datos.....	31
7.6. Estudio estadístico.....	31
8. Resultados	
8.1.1. Descripción de la muestra a estudio.....	33
8.1.2. Datos epidemiológicos.....	34
8.1.3. Descripción de la muestra en relación con los datos oftalmológicos.....	34
8.1.4. Descripción de la muestra en relación con el tratamiento.....	35
9. Discusión y limitaciones	
9.1. Discusión	40
9.2. Limitaciones del estudio	45
10. Conclusiones.....	46
11. Bibliografía.....	47
12. Anexos.....	49

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. Miriam Jimena Allende Muñoz del Máster en Subespecialidades oftalmológicas Curso académico 2014-2015

CERTIFICA haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado *“Análisis retrospectivo de las uveítis en la Enfermedad de Adamantiades-Behçet”*

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

En Valladolid a 31 de agosto de 2015.

Vº Bº

Fdo.: José María Herreras Cantalapiedra

El/La Tutor/a

3. RESUMEN

Objetivo: Determinar las características clínicas de las uveítis así como resultados terapéuticos de los pacientes con diagnóstico de enfermedades de Adamantiades-Behçet (EAB) que acuden a la Unidad de Inmunología Ocular del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

Diseño: Estudio documental, retrospectivo y descriptivo.

Material y método: 19 pacientes con uveítis en el contexto de la EAB tratados con inmunomodulación clásica y biológica fueron identificados en la Unidad de Inmunología Ocular del HCUV. Se recogieron **datos epidemiológicos** de cada paciente (edad de diagnóstico, sexo y tiempo de seguimiento); **datos oftalmológicos**, agudeza visual, presión intra-ocular, tipo de uveítis; **datos del tratamiento**, en el que se describe el número de pacientes con corticoesteroides, inmunomoduladores, carga inmunomoduladora y terapia biológica. 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 19 pacientes, 11 hombres y 8 mujeres. La edad media del grupo fue de 33 ± 11 años (17-58 años). La media del tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 125 ± 61 meses (8-420 meses). La localización más frecuente fue la uveítis posterior. Existió mejoría de los parámetros analizados en la mayoría de los pacientes con resultados estadísticamente significativos en reducción de carga inmunomoduladora, reducción de corticoesteroides, reducción de inmunomoduladores convencionales y en el aumento del uso de terapia biológica. Aunque no se observó mejoría estadísticamente significativa en parámetros oftalmológicos como la agudeza visual ni la presión intra-ocular.

Conclusiones: las características epidemiológicas (edad y sexo) como las características clínicas y de evolución de nuestros pacientes con uveítis por EAB se corresponde a lo descrito en la literatura. Aparentemente el tratamiento IM, en especial la terapia biológica, parece imprescindible en el control de los eventos inflamatorios y en la prevención de las complicaciones, y en consecuencia de la función visual en los pacientes con EAB.

4. ABREVIATURAS

AINEs: anti-inflamatorios no esteroideos

AV: agudeza visual

AVMC: agudeza visual mejor corregida

AZP: azatioprina

CA: cámara anterior

CCA: celularidad en cámara anterior

CSA: ciclosporina A

EAB: enfermedad de Adamantiades-Behçet

EMC: edema macular cistoide

FAME: fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad

FDA: *Food and Drug Administration*

HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valladolid

IM: inmunomodulación

IFN: interferón

M±DE: media más/menos desviación estándar

MER: membrana epirretinianas

MMF: micofenolato de mofetilo

MP: mercaptopurina

MTX: metotrexato

PIO: presión intra-ocular

Pred: prednisona

PU: panuveítis

SUN: *Standarization of Uveitis Nomenclature*

TAC: tacrolimus

TNF: *factor de necrosis tumoral*

UA: uveítis anterior

UI: uveítis intermedia

UP: uveítis posterior

VA: vítreo anterior

5. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

5.1. Justificación

La enfermedad de Adamantiades-Behçet (EAB) es un proceso autoinmune, sistémico, de evolución crónica con episodios de recurrencia y remisión, con capacidad para producir inflamación a nivel de los vasos sanguíneos, por lo que se considera una vasculitis sistémica. Aunque la epidemiología es muy variada, se ha encontrado un predominio en hombres entre la tercera y la cuarta década. La enfermedad está actualmente extendida por todo el mundo.¹

Clínicamente, la EAB se caracteriza por la presencia de úlceras orales, úlceras genitales recurrentes e inflamación ocular. Las alteraciones oftalmológicas ocurren en el 25 a 75% de los pacientes con EAB y puede progresar a la ceguera si no son tratados. La uveítis más frecuente suele cursar con el compromiso del segmento posterior, uveítis posterior, o con el compromiso total del tracto uveal, panuveítis. La presencia de edema macular constituye un signo de mal pronóstico en estos pacientes al igual que la vasculitis retiniana, la oclusión vascular y la neuritis óptica. Otras complicaciones oculares incluyen neovascularización del iris o de la retina, las cataratas secundarias, el glaucoma, y en aproximadamente 3% de los pacientes, ulceración conjuntival.

La etiología de esta patología es desconocida. Sin embargo sí se ha establecido una evidente relación entre la EAB con los antígenos HLA B5 (B51 y B57) y HLA DR5, por lo que la presencia de éstos se considera como un factor de riesgo para el enfermedad.²

La EAB no tiene un tratamiento establecido. El abordaje terapéutico depende de la gravedad de la enfermedad y del sistema que se encuentre afectado o mayormente afectado, pero sí es bien conocido que el manejo precoz mejora el pronóstico y disminuye la progresión de la enfermedad. Para casos con afectación sistémica se puede usar inmunomodulación convencional como metotrexato y otros tratamientos más agresivos que incluyen corticoesteroides orales, azatioprina, clorambucil, ciclosporina y ciclofosfamida. Actualmente, la terapia biológica ha representado un avance significativo en el tratamiento de EAB; dentro de los medicamentos más

conocidos son los anticuerpos monoclonales dirigidos contra marcadores de superficie celular o formas recombinantes de moléculas inhibitorias naturales. Los fármacos anti-TNF se han mostrado eficaces en la EAB en especial infliximab y adalimumab.³

Considerando la gravedad de la enfermedad, la falta de pautas terapéuticas protocolizadas y la agresividad del tratamiento, es muy necesario el análisis de la casuística en centros especializados para profundizar en el conocimiento de este proceso.

5.2. Hipótesis

Este trabajo pretende verificar que las uveítis por EAB en nuestro centro tienen características demográficas, clínicas y de respuesta al tratamiento con inmunomodulación comparables a la descrita en la literatura.

5.3. Objetivos

5.3.1. Objetivo general

Determinar las características clínicas de las uveítis así como resultados terapéuticos de los pacientes con diagnóstico de EAB que acuden a la Unidad de Inmunología Ocular del Servicio de Oftalmología del HCUV.

5.3.2. Objetivos específicos

1. Realizar un análisis descriptivo de las distintas formas de uveítis asociadas a la EAB: características demográficas, formas clínicas de uveítis y evolución de las mismas.
2. Analizar la respuesta al tratamiento.
3. Comparar los resultados obtenidos con los revisados en la literatura.

6. ESTADO ACTUAL DEL TEMA

6.1. Uveítis

6.1.1. Concepto de uveítis

La uveítis se define como la inflamación del tracto uveal. Este término se emplea de manera más amplia para describir los procesos inflamatorios que afectan tanto al tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides) como a las estructuras adyacentes (vítreo, retina, nervio óptico y vasos).

Los síntomas asociados a la uveítis dependen de la parte inflamada, la rapidez del inicio (súbito o lento) y la evolución del cuadro (aguda, recurrente o crónica).⁴

6.1.2. Epidemiología de las uveítis

La incidencia de las uveítis en países desarrollados es de 17-52 por 100.000 habitantes/año. La prevalencia ronda cifras que van desde 38 a 714 por 100.000 habitantes. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las uveítis representan el 10% de los casos de ceguera en países desarrollados en la edad media de la vida y del 5%-20% de ceguera legal en países en vías de desarrollo, siendo el edema macular cistoide (EMC) la principal causa de pérdida visual,⁴ con un coste anual de 242,6 millones de dólares solo en los Estados Unidos de América. Se presenta en cualquier grupo de edad siendo más frecuente entre la segunda y la cuarta década de la vida. En general, la incidencia es igual en hombres que en mujeres.⁴

6.1.3. Clasificación de la uveítis

Se han propuestos muchos tipos de clasificaciones para las uveítis, entre las más útiles en la práctica están la anatómica, la clínica, la etiológica y la anatomopatológica.

El grupo de *Standardization of Uveitis Nomenclature* (SUN) realiza la **clasificación anatómica** de las uveítis dividiéndolas en: anteriores, intermedias, posteriores y panuveítis.⁵

- **Uveítis anterior:** (UA) Aquella en que la inflamación afecta la cámara anterior y vítreo retrolental, incluye las iritis, las ciclitis anterior o las iridociclitis según se afecten cámara anterior, vítreo anterior o ambas.

- **Uveítis intermedia:** (UI) Cuando la inflamación afecta predominantemente a el vítreo.
- **Uveítis posteriors:** (UP) Incluyen aquellos cuadros que afectan a la coroides, la retina o al nervio óptico. Las coroiditis pueden ser focales, multifocales y difusas. También se definen como UP los cuadros de retinitis, retinocoroiditis y coriorretinitis. Se considera neurorretinitis en aquellos casos con afectación de la cabeza del nervio óptico y retina adyacente. El SUN W.G. acepta el término vasculitis para aquellos casos con envainamiento perivascular y oclusión vascular o extravasación de contraste en la angiografía con fluoresceína, pero acuerdan definir mejor este término en el futuro.
- **Panuveítis** (PU): si no se observa un sitio predominante de inflamación.⁵

La **clasificación clínica** de la uveítis ayuda a determinar el tipo de inicio, duración y curso de la misma dando a su vez una idea diagnóstica así como a la evolución del proceso inflamatorio (Tabla 1).

En cuanto a la **clasificación etiológica**, se puede hacer en uveítis endógenas o exógenas. Las **uveítis endógenas** pueden ser debidas a causas infecciosas o por alteración del sistema inmunológico del paciente.

Tabla 1. Clasificación clínica de la uveítis.⁵

Categoría	Descripción	Comentario
Inicio	Súbita	
	Insidiosa	
Duración	Limitada	≤ 3 meses de duración
	Persistente	>3 meses de duración
Curso	Agudo	Episodios de inicio súbito y duración limitada
	Recurrente	Episodios repetidos separados por periodos de inactividad sin tratamiento ≥ 3 de meses de duración
	Crónico	Uveítis persistente con recaídas en < de 3 meses después de suspender el tratamiento

Las **uveítis exógenas** se producen siempre por una solución de continuidad del globo ocular, ya sea un traumatismo penetrante, úlceras corneales, procesos degenerativos córneo-esclerales o por cirugía intraocular.

La **clasificación anatomopatológica** de las uveítis tiende a dividir las entre granulomatosas y no granulomatosas, descripción que se ha discutido en la literatura, ya que no se trata de verdaderos granulomas si no agrupaciones de células inflamatorias. En las uveítis anteriores las células inflamatorias se adhieren al endotelio corneal, dando lugar a los precipitados queráticos que, mediante la exploración con lámpara de hendidura, en: **no granulomatosos** (pequeños, redondeados y de coloración blanquecina) y **granulomatosos** (más grandes, de coloración con frecuencia amarillenta o marronácea, por lo que suelen denominarse precipitados queráticos en grasa de carnero). Los precipitados queráticos granulomatosos se asocian con ciertos procesos, generalmente de inicio insidioso y curso crónico (sarcoidosis, oftalmía simpática, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, escleritis múltiple, tuberculosis, sífilis, uveítis herpéticas).⁵

6.1.4. Graduación de la uveítis

Los principales indicadores de una UA son la presencia de células y/o proteínas (*flare*) en la cámara anterior, que se originan como resultado de la disrupción de la barrera hemato-acuosa; se gradúan según la escala del grupo SUN para la inflamación de la cámara anterior como se presenta en la tabla 2. Para la graduación de las células en vítreo el *National Institutes of Health* (NIH) estableció un sistema de graduación que se basa en la facilidad para visualizar el nervio óptico y la retina posterior con el uso del oftalmoscopio indirecto y una lente de 20 dioptrías, descrito en la tabla 3.⁶

6.1.5. Complicaciones de las uveítis

Dentro de las complicaciones más comunes están las cataratas, la hipertensión ocular o el glaucoma, el edema macular, las afectaciones maculares (membrana neovascular coroidea, membrana epirretiniana, atrofia macular), alteraciones retinianas (desprendimiento de retina, desgarros retinianos, los neovasos retinianos,

las oclusiones vasculares y el hemovítreo) y otras como la queratopatía en banda y las sinequias posteriores.

Tabla 2. Graduación de la uveítis en la cámara anterior según *Standardization of Uveitis Nomenclature*.⁶

Grado	Células por campo*	Flare (proteínas)
0	Menor de 1	Nada
0.5+	1-5	**
1+	6-15	Tenue
2+	16-25	Moderado (detalles claros del cristalino e iris)
3+	26-50	Marcado (detalles borrosos del cristalino e iris)
4+	Más de 50	Intenso (con fibrina o acuso plasmóide)

*Tamaño del campo: Haz de lámpara de hendidura 1mm x 1mm

Tabla 3. Graduación de las células en vítreo según el sistema de graduación del laboratorio de inmunología del *National Eye Institute*, Bethesda, Maryland.⁶

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

Las complicaciones de las uveítis son una causa de importante morbilidad ocular. Rothova en 1996, en una serie de 582 casos, observó que el 35% de los pacientes con uveítis tenían pérdida visual significativa y el 4% ceguera legal. Cuando la inflamación no revierte con el tratamiento, o cursa con episodios recidivantes, el riesgo de aparición de complicaciones se incrementa. Así el riesgo de tener complicaciones es mayor cuando la uveítis se cronifica o es bilateral.⁷

6.1.6 Tratamiento de la uveítis

El tratamiento debe centrarse en la causa subyacente de la inflamación siempre que sea posible; por ello, la importancia de determinar la etiología de la uveítis. Los tratamientos pueden ser tópicos y/o sistémicos y varían según la gravedad de la inflamación así como de la causa. Dentro de los tópicos se encuentran midriáticos, ciclopléjicos y corticoesteroides,⁸ aunque de mayor importancia para la EAB son los tratamientos sistémicos, siendo los más utilizados los siguientes fármacos:

6.1.6.1 Corticoesteroides

Los corticosteroides son usados ampliamente como parte de la terapia de inmunomodulación. Son fármacos con potentes efectos inmunosupresores y antiinflamatorios, siendo uno de sus mecanismos de acción sobre el sistema inmune la inhibición de la secreción de interleucina-1 e interleucina-2 por parte de los monocitos, quedando así bloqueada la liberación de interleucina-2 por los linfocitos T. El principal inconveniente radica en los importantes efectos adversos, entre los que destacan la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la osteoporosis, las cataratas, el síndrome de Cushing, y el retraso del crecimiento en niños.^{8,9}

6.1.6.2 Fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)

En la actualidad se reconoce como fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) a todos los fármacos inmunomoduladores, es decir aquellos con la capacidad de modular o modificar la respuesta inmunológica del individuo.

Existen dos grandes grupos de FAME. El primero son los **FAME clásicos o sintéticos** y el segundo los **FAME biológicos o terapia biológica**. Se dará importancia a los FAME más utilizados en relación con la EAB. Estos fármacos difieren uno del otro en su fabricación así como en sus mecanismos de acción.

6.1.6.2.1 FAME clásicos ó sintéticos

Los fármacos inmunomoduladores sintéticos actúan a diferentes niveles del sistema inmune con la capacidad de modular su respuesta y, finalmente, inducir la remisión de la enfermedad. Su uso como fármacos de primera línea está indicado en determinadas patologías con grave repercusión de la visión y con riesgo de la pérdida de la integridad anatómica del ojo como en la EAB. Además, están sobre

todo indicados en casos de patologías que requieran terapia corticoidea prolongada.

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 el ketoconazol y la colchicina

6.1.6.2.2 FAME biológicos ó terapia biológica

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. 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

Los anticuerpos monoclonales, introducidos en la práctica clínica a mediados de la década de los años 70, son anticuerpos idénticos activos contra un solo determinante antigénico o epítipo.

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

- Anticuerpos 100% murinos
- 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

A continuación se exponen los fármacos biológicos objeto de este estudio; el infliximab y el adalimumab.

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 EAB resistente a otros inmunomoduladores. 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. Se han descrito como reacciones adversas el desarrollo de infecciones como la tuberculosis, las infecciones fúngicas y oportunistas y los tromboembolismos. 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 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.

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 y artritis idiopática juvenil. Es un anticuerpo IgG monoclonal que se une al TNF- α y evita la activación de sus receptores. Se administra por vía subcutánea en dosis de 20-40mg cada 2 semanas. Los datos en referencia sobre la eficacia de este fármaco para las uveítis han aumentado en los últimos años. Se ha descrito la eficacia para mantener la remisión de las manifestaciones oculares en la EAB previamente tratados con infliximab. Como efectos secundarios más frecuente

están las reacciones locales en el lugar de la inyección, reactivación de la tuberculosis, las infecciones oportunistas y el aumento del riesgo de enfermedades tumorales malignas como el cáncer de piel no melanoma.³

6.2. Enfermedad de Adamantiades-Behçet

6.2.1. Concepto de la enfermedad de Adamantiades-Behçet

La EAB es un proceso autoinmune, inflamatorio, crónico, recurrente y multisistémico que se caracteriza por períodos de remisión y de exacerbación. La etiología es aún desconocida y aunque es un enfermedad mundial presenta una incidencia muy variable geográficamente con un alto predominio en países del mediterráneo y asiáticos. La gran descripción de casos en los países asiáticos se relaciona con las remotas rutas comerciales de la seda y por esto muchos le dan el nombre de enfermedad de la Ruta de la Seda. La primera descripción de la sintomatología de la enfermedad fue publicada por Hipócrates, en el siglo V a.C. En 1930, Adamantiades presentó a la Sociedad Médica de Atenas el caso de un paciente quien desarrolló iritis, pérdida de la visión, flebitis, ulceraciones genitales, orales y artritis en la rodilla. En 1937 fue reconocida con el nombre de enfermedad de Adamantiades-Behçet tras ser descrita por el dermatólogo turco Hulusi Behçet, que estudió casos similares caracterizado por tres síntomas: estomatitis aftosa, úlceras genitales e inflamación ocular.¹¹

6.2.2. Epidemiología de la enfermedad de Adamantiades-Behçet

Aunque inicialmente se consideró una enfermedad de los países mediterráneos y de Japón, actualmente tiene una distribución mundial. La prevalencia de la enfermedad en España puede acercarse a los 5 casos por 100.000 habitantes, mientras que en Turquía es de 80 casos por 100.000 habitantes. La edad promedio de inicio varía entre los 20 y 40 años, aunque se han descrito casos en niños y ancianos. En cuanto al sexo, no se puede hablar de un predominio específico; en el Medio Oriente predomina en hombres, con una relación hombre/mujer de 3,8: 1 en Israel y 3,4: 1 en Turquía. En Alemania, Japón y Brasil existe un ligero predominio femenino, y en Estados Unidos la relación hombre/mujer es de 1:5.

6.2.3. Etiología de la enfermedad de Adamantiades-Behçet

La causa de la EAB es aún incierta; se puede plantear como una actividad inmune alterada, por la exposición a un agente o por predisposición genética.

Los agentes disparadores propuestos incluyen antígenos virales y bacterianos, o de origen ambiental. La predisposición genética es probablemente poligénica. Hay asociación bien conocida entre la EAB y el HLA-B51 ó HLA-B57². Aunque la mayoría de los casos de EAB son esporádicos, se han reportado casos en familias con múltiples miembros afectados. Además, se ha planteado la hipótesis patogénica relacionada con mimetismo molecular. Pese a todas estas hipótesis, ninguna llega a ser concluyente para explicar la aparición de esta patología.¹

6.2.4. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Adamantiades-Behçet

La evolución de la EAB es crónica, intermitente, con períodos de remisión y exacerbación, con una tendencia progresiva hacia la remisión. Los síntomas pueden durar desde días a semanas, o comportarse de forma crónica durante meses o años. Pueden provocar niveles de incapacidad importante que interfieren con la productividad y calidad de vida. Las manifestaciones de esta patología son multisistémicas, con tendencia a afectar más un órgano que otro y pueden variar desde lesiones cutáneas que responden muy bien al tratamiento tópico hasta afectaciones parenquimatosas y/o vasculares del sistema nervioso central (SNC); entre las más conocidas se encuentran las siguientes afectaciones:

1. Lesiones orales: pueden ser únicas o múltiples. Se presentan como aftas, muy bien delimitadas con bordes redondeados, base necrótica, grisácea y rodeada por un halo rojo brillante, son muy dolorosas y pueden ocasionar halitosis.
2. Lesiones genitales: que se asientan en escroto, pene, uretra, vulva, cérvix, vagina, pliegue genitocrural, ano, periné o recto, y son similares a las que se observan en la mucosa oral.
3. Lesiones cutáneas: semejantes a las del eritema nudoso con nódulos inflamatorios dolorosos en brazos y piernas. Al igual que pústulas y placas inflamatorias.

4. Lesiones musculoesqueléticas: artralgias y artritis; la más frecuente es la oligoartritis asimétrica.
5. Lesiones neurológicas: meningoencefalitis, hipertensión intracraneal benigna, parálisis de pares craneales, lesiones del tronco encefálico, lesiones piramidales, extrapiramidales y afectaciones psiquiátricas como psicosis.
6. Lesiones vasculares: vasculitis principalmente, además de oclusiones arteriales, trombosis venosas y varices.
7. Lesiones digestivas: aftas a lo largo de todo el tubo digestivo.
8. Afectación ocular: ocurre en el 25 a 75% de los pacientes con EAB, y que pueden progresar a la ceguera si no se tratan. La uveítis es a menudo el hallazgo dominante. Es típicamente bilateral, no granulomatosa y episódica. A menudo compromete todo el tracto uveal (panuveítis). Suele aparecer después de 2-3 años del comienzo de la enfermedad y en ocasiones puede ser el primer síntoma. Las uveítis anteriores con hipopión se ven en el 20% de los pacientes con EAB. Las lesiones retinianas son características en esta patología y suelen ser severas con afectación importante de la AV si no son tratadas a tiempo y están fuertemente relacionadas con actividad sistémica de la enfermedad; la lesión más característica es la vasculitis (predominio venoso) con hemorragias y trombosis venosas. Es casi constante el EMC y la papilitis.¹¹ Otros hallazgos que pueden ser vistos como consecuencia de la inflamación intraocular incluyen: la neovascularización de iris o retina, las cataratas secundarias, el glaucoma, y en aproximadamente 3% de los pacientes, ulceración conjuntival. La escleritis, la episcleritis y el síndrome de ojo seco son raros. Es importante tener en cuenta que el comienzo temprano y el sexo masculino son factores de riesgo para complicaciones oculares severas.^{1,11}

6.2.5. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Adamantiades-Behçet

En la EAB no existe un análisis de laboratorio o estudio de imagen que de el diagnóstico definitivo; por eso, éste es clínico. En la actualidad se utilizan los criterios para el diagnóstico del Grupo Internacional para el estudio de la enfermedad de Adamantiades-Behçet, de 1990.^{1,11}

Criterios diagnósticos de la Enfermedad de Adamantiades-Behçet (International study group for Behçet's disease)

- Úlceras orales recurrentes: aftosis mayor, aftosis menor, úlceras herpetiformes que recurran al menos 3 veces en un período de 12 meses.
Deben existir 2 ó más de los siguientes criterios, además de la aftosis oral.
- Úlceras genitales recurrentes
- Afectación ocular: uveítis (diagnosticada por un oftalmólogo).
- Lesiones cutáneas: eritema nodoso, pseudofoliculitis o lesiones papulopustulosas, o nódulos acneiformes en un postadolescentes.
- Test de patergia positivo: leído por un médico entre las 24-48 horas.

6.2.6. Tratamiento de la enfermedad de Adamantiades-Behçet

El tratamiento depende de las manifestaciones clínicas. La participación de órganos vitales determina la toma de decisiones. Dentro de las prioridades están el sistema gastrointestinal, el SNC y las alteraciones a nivel de los grandes vasos, que con frecuencia requieren dosis elevadas de corticoesteroides, inmunosupresores e incluso intervenciones quirúrgicas.

El tratamiento de las lesiones oculares requiere especial atención, y un tratamiento agresivo por su relación con actividad sistémica de la enfermedad, así como la gran afectación visual que pueden tener. En uveítis anteriores leves es común el uso de tratamiento tópico de corticoesteroides y midriáticos ó fármacos ciclopléjicos que a menudo pueden controlar la inflamación, pero cuando la uveítis es posterior o si se trata de una panuveítis es necesario el uso de corticoesteroides sistémicos e inmunomoduladores. Los agentes citotóxicos o inmunosupresores como azatioprina, clorambucil o ciclofosfamida pueden prevenir la aparición de nuevos episodios en el 50% de los pacientes. De la misma forma, los anticuerpos monoclonales anti TNF- α han demostrado ser muy eficaces en la supresión de las uveítis, y pueden ser usados en combinación con azatioprina o ciclosporina. La ciclofosfamida y el IFN- α pueden necesitarse en caso muy graves que respondan mal al tratamiento convencional.^{1,11}

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. Diseño de la investigación

El nivel de investigación es de tipo documental, retrospectivo y descriptivo.

7.2. Aspectos éticos

El presente estudio se lleva a cabo en cumplimiento con el protocolo de la declaración de Helsinki y de acuerdo con los procedimientos de trabajo del HCUV. 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). (Anexo 2)

7.3. Muestra

Número total de historias de pacientes con diagnóstico de EAB de la Unidad de Inmunología Ocular del Servicio de Oftalmología del HCUV.

7.3.1. Selección de la muestra

Se realizó un listado de los pacientes con EAB en seguimiento por la Unidad de Inmunología Ocular del Servicio de Oftalmología del HCUV.

7.3.1.1. Criterios de inclusión

- a. Pacientes con diagnóstico de uveítis en el contexto de la EAB que se controlen en la Unidad de Inmunología Ocular del Servicio de Oftalmología del HCUV.

7.3.1.2. Criterios de exclusión

- a. Pacientes con diagnóstico de EAB que se controlen en la Unidad de Inmunología Ocular del Servicio de Oftalmología del HCUV con tratamientos no indicados por criterios oftalmológicos.
- b. Pacientes que no acudieron a las consultas sucesivas para control de la patología.

7.4. Recogida de datos

El diseño del instrumento de trabajo se orienta a una base de datos en la cual quedaron evidenciados los datos referidos:

1. Datos epidemiológicos: edad de diagnóstico, sexo, tiempo de seguimiento
2. Datos oftalmológicos de la primera visita: AVMC, PIO, clasificación de la uveítis.
3. Datos del tratamiento: fármaco de primera elección (nombre, dosis y vía de administración), fecha de inicio del primer tratamiento, otros tratamientos, cambio de tratamiento y motivo del cambio, uso de corticoesteroides (dosis, vía, reacción adversa), tratamiento biológico (nombre, dosis y vía de administración, fecha de inicio, reacciones adversas, cambio de la terapia biológica y causa del cambio)
4. Datos oftalmológicos de las visita final: AVMC, PIO, clasificación de la uveítis, tratamiento final y complicaciones oftalmológicas

7.5. Análisis de los datos

La información recopilada se procesó mediante la aplicación de una distribución de frecuencia que permitió el análisis de las diferentes variables en relación con la patología en estudio, y cruces entre las mismas, pudiendo establecer así porcentajes y asociaciones entre éstas y la EAB.

7.6. Estudio estadístico

Se creó una base de datos en Software Microsoft Office Excel (Microsoft, Redmond, Washington, USA) con los datos extraídos de las historias clínicas, clasificándose en **datos epidemiológicos** de cada paciente (edad de diagnóstico, sexo y tiempo de seguimiento); **datos oftalmológicos**, hoja de datos que incluye los datos de AVMC (en escala logMAR, inicial y final), PIO (en mmHg, inicial y final), tipo de uveítis según localización anatómica y complicaciones oftalmológicas; **datos del tratamiento**, en el que se describe el número de pacientes con corticoesteroides, inmunomoduladores (tipo de inmunomodulador y dosis) y carga inmunomoduladora al inicio y final del estudio así como el número de pacientes con terapia biológica, tratamientos coadyuvantes, reacciones adversas y complicaciones relacionadas al tratamiento.

La **carga inmunomoduladora** (CI) es una escala de 0 a 9 y que depende del número de inmunomoduladores y la dosis (mg/kg/día) de cada uno que se administra o se indica al paciente por día, excepto para el MTX que se mide semanalmente.¹⁰ (Anexo N°1)

Las variables cuantitativas se presentan con la media y desviación típica. Se ha comprobado la normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En la comparación de la situación inicial con la final de los parámetros: AV, PIO y CI se empleó la prueba de t-Student para muestras dependientes.

Las variables cualitativas se presentan según tabla de frecuencias. Se ha comprobado la normalidad de la distribución con la prueba de Shapiro-Wilk. Se empleó el test de McNemar para la comparación de las variables cualitativas.

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

8.1 Descripción de la muestra a estudiar

En el estudio se incluyeron un total de 19 pacientes. Los datos epidemiológicos referentes a cada paciente se simplifican en la tabla 4.

Tabla 4. Datos epidemiológicos, tiempo de seguimiento y diagnóstico de localización.

	Sexo	Edad de diagnóstico (años)	Tiempo de seguimiento (meses)	Localización de la uveítis
1	H	29	85	Posterior
2	H	43	95	Posterior
3	H	34	261	Panuveítis
4	M	42	175	Panuveítis
5	H	35	73	Panuveítis
6	H	33	99	Panuveítis
7	M	32	108	Posterior
8	H	36	154	Posterior
9	M	39	135	Posterior
10	H	17	220	Panuveítis
11	H	22	35	Posterior
12	H	41	19	Anterior
13	M	25	68	Posterior
14	M	45	8	Panuveítis
15	H	58	96	Posterior
16	H	21	420	Panuveítis
17	M	22	147	Panuveítis
18	M	18	105	Posterior
19	M	31	77	Posterior

8.2. Datos epidemiológicos

El 57,89% de la población fueron hombres (11 hombres) y un 42,11% mujeres (8 pacientes). La **edad media** del grupo fue de 33 ± 11 años (17-58 años). La media del **tiempo de seguimiento** de los pacientes fue de 125 ± 61 meses (8-420 meses) como se representa en la tabla 5.

Tabla 5. Características epidemiológicas y tiempo de seguimiento.

VARIABLES	ESTADÍSTICOS
n	19
Hombres	11
Mujeres	8
Edad (años)	33 ± 11
Tiempo de seguimiento (meses)	125 ± 61

Edad y tiempo de seguimiento expresados como media \pm desviación estándar

8.3. Descripción de la muestra en relación con los datos oftalmológicos

8.3.1. Agudeza visual

La agudeza visual media (logMAR) al inicio del estudio fue de $0,24 \pm 0,34$ y la final de $0,16 \pm 0,24$. No hubo diferencias estadísticamente significativa ($p=0,098$).

8.3.2. Presión intraocular (PIO)

La PIO media inicial fue de $13,31 \pm 2,60$ mmHg (8-19) y la final de $13,05 \pm 2,27$ (10-18) mmHg, sin diferencias estadísticamente significativa ($p=0,825$).

8.3.3. Localización de la uveítis

La distribución de los pacientes en función del diagnóstico de localización de la uveítis está representado en la figura 1. Se observa que predominó la uveítis posterior (10 casos) sobre la panuveítis (8 pacientes) y ésta a su vez sobre las uveítis anteriores (1 paciente). No se presentaron casos de uveítis intermedia en la muestra.

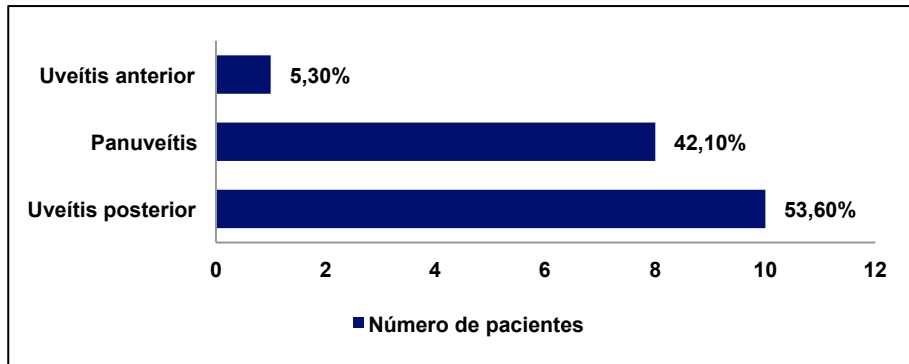


Figura 1. Localización de la uveítis.

8.3.4. Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes relacionadas con la inflamación intraocular fueron la presencia de membranas epirretinianas (MER) en el 28,57% (8 pacientes) seguidas por el desarrollo de cataratas en el 25% (7 pacientes); 25% de los pacientes (7 pacientes) desarrollaron cicatrices coriorretinianas periféricas y 7,14% (2 pacientes) atrofia macular; se pudieron observar complicaciones aisladas como pliegues coroideos 3,57% (1 caso) y agujeros maculares en 3,57% (1 caso) (Figura 2).

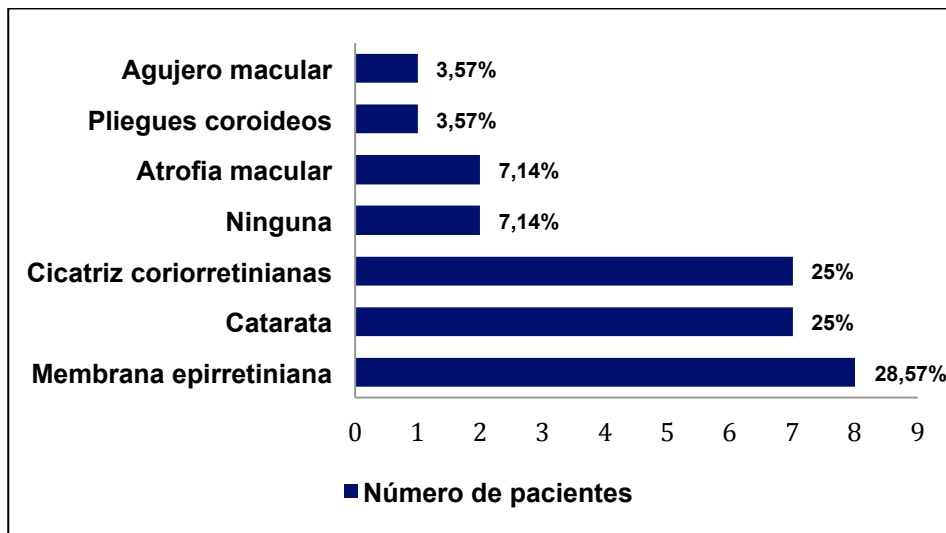


Figura 2. Distribución de las complicaciones oftalmológicas.

8.4. Descripción de la muestra en relación con el tratamiento

8.4.1. Corticoesteroides

El 84,20% (16 pacientes) tuvieron tratamiento con corticoesteroides al inicio del estudio mientras que el 15,80% (3 pacientes) no requirieron de esta medicación.

La distribución de los corticoesteroides al comienzo del estudio está representada en la figura 3. Sólo el 5,30% (1 paciente) tenía tratamiento con este fármaco al final del estudio ($p=0,008$).

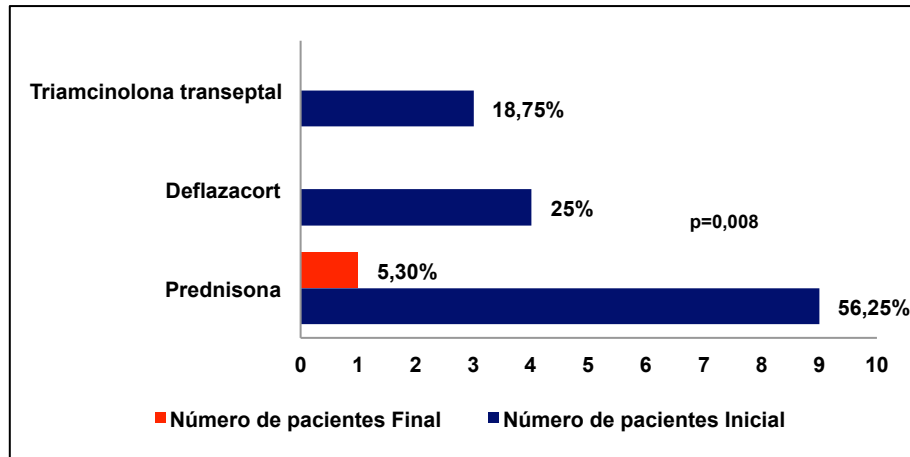


Figura 3. Distribución de los corticoesteroides al inicio y final del estudio.

8.4.2. FAME sintéticos

Todos los pacientes (19 pacientes) usaron inmunomodulación sintética al inicio, con un promedio de 2 fármacos al mismo tiempo (entre 1 a 4 fármacos). Al final del estudio solo el 63,20% (12 pacientes) usan inmunomodulación convencional, con un promedio de 1 fármaco (de 1 a 2 medicamentos). La distribución de la medicación inmunomoduladora inicial y final está representada en la figura 4.

La disminución fue estadísticamente significativa en el uso de la AZP ($p=0,0012$) y de la CsA ($p=0,001$) a diferencia del TAC, MTX, colchicina y MMF donde no hubo diferencia estadística.

8.4.3. Terapia biológica

El 21,05% de los pacientes (4 pacientes) tuvieron terapia biológica desde el inicio mientras que el 78,95% (15 pacientes) iniciaron con inmunomodulación convencional. El 57,90% de los pacientes (11 pacientes) recibieron terapia biológica al final del estudio mientras que el 42,10% (8 pacientes) continuaron con inmunomodulación convencional. La distribución de la medicación con terapia biológica al comienzo y final del estudio está representada en la figura 5. La dosis empleada del infliximab fue 5mg/kg con una dosis de inducción de 5mg/kg a las 0,

2, 4 y 8 semanas. La dosis, en el caso del adalimumab fue de 40 mg cada 15 días desde el inicio.

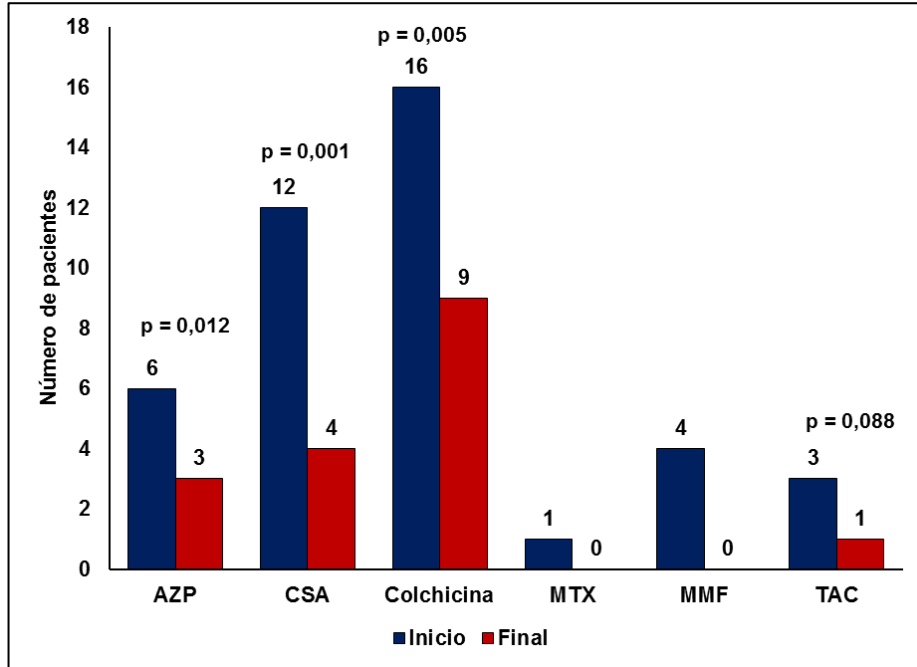


Figura 4. Distribución de los inmunomoduladores al inicio y final del estudio.

AZP: azatioprina, CsA: ciclosporina, MTX: metotrexato, MMF: micofenolato de mofetilo, TAC: tacrolimus.

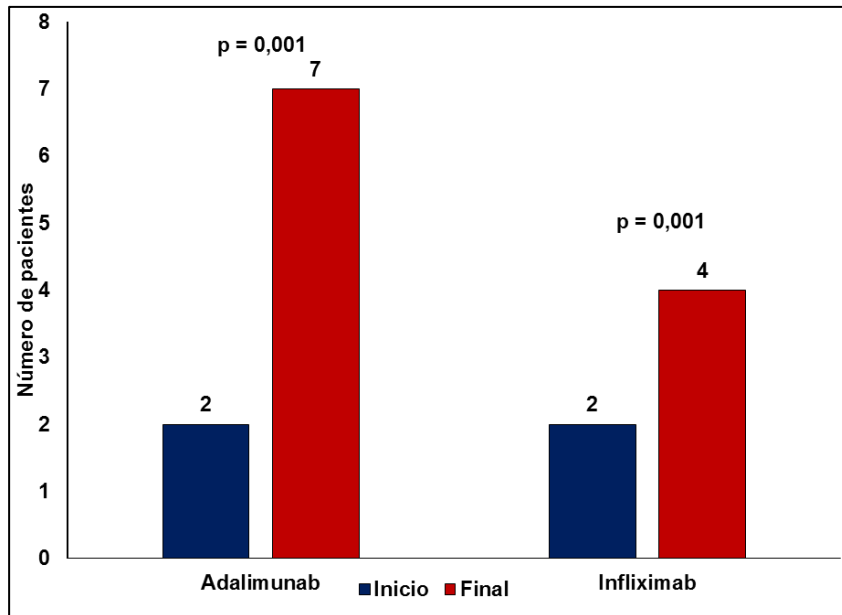


Figura 5. Distribución del uso de terapia biológica inicial y final.

8.4.4. Carga inmunomoduladora

La carga inmunomoduladora al comienzo fue de 3 ± 4 (1-8) y al final del estudio de 1 ± 3 (0-8), siendo significativa la diferencia entre el inicio y el final ($p=0,012$).

8.4.5. Resultados de la efectividad de los FAME

Como se observa en la AV no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa ($p=0,104$) pero hay una evidente tendencia a la mejoría en este parámetro; en cuanto a la PIO no se obtuvo ninguna diferencia significativa ($p=0,825$). En relación a la respuesta al tratamiento es importante resaltar la reducción del uso de corticoesteroides entre el comienzo y el final de estudio ($p=0,008$); así como de la carga inmunomoduladora, que disminuyó de 3 a 1, con un cambio estadísticamente significativo ($p=0,012$) y a su vez el número de FAME sintéticos utilizados junto con la terapia biológica también disminuyeron con cambios significativos ($p=0,002$); por otra parte aumentó el número de pacientes en tratamiento con FAME biológicos, tanto de infliximab como de adalimumab ($p=0,001$)(Tabla 6).

Tabla 6. Variación de los parámetros de oftalmológicos y terapéuticos iniciales y finales.

Variables	Inicial	Final	p
AV log MAR(*)	0,24± 0,34	0,16 ± 0,24	0,098
PIO mmHg (*)	13± 3	13 ±2	0,825
Corticoesteroides	16	1	0,008
Carga inmunomoduladora (**)	3±4(0 - 8)	1± 3(0 - 8)	0,012
FAME sintéticos + terapia biológica (**)	4 (2 - 5)	2 (2 - 3)	0,002
Terapia biológica (Nº de pacientes)	4	11	
Infliximab	2	7	0,001
Adalimumab	2	4	0,001

AV logMAR: agudeza visual en escala logMAR; PIO: presión intraocular.

(*) media ± desviación estándar (**) mediana (mínimo - máximo)

8.4.6. Cambio de tratamiento y reacciones adversas

Corticoesteroides

No se observaron complicaciones ni reacciones adversas significativa relacionadas con su uso.

FAME sintéticos

El 31,50% de los pacientes (6 pacientes) necesitaron cambio del fármaco inmunomodulador de inicio por falta de efectividad ante la actividad inflamatoria. El 36,80% de los pacientes (7 pacientes) presentaron reacciones adversas a los inmunomoduladores, 3 relacionados al uso de colchicina (alteraciones digestivas como diarrea), 2 por el uso de ciclosporina (hepatotoxicidad y diarrea), 1 relacionado con el MMF (pancitopenia) y por último el único paciente tratado con clorambucil (pancitopenia).

Terapia biológica

El 10,52% (2 pacientes) necesitaron cambio de la terapia biológica inicial, 5,26% (2 pacientes) de infliximab a adalimumab y 5,26% (1 paciente) de adalimumab a infliximab, todos por falta de efectividad ante la actividad inflamatoria. Uno de los pacientes desarrolló reacción dérmica local en el sitio de administración de la inyección de adalimumab que se trata de manera exitosa con la toma de 20 mg de prednisona el mismo día de la administración.

9. DISCUSIÓN Y LIMITACIONES

9.1. Discusión

La EAB es un desorden sistémico inflamatorio, poligénica, de etiología desconocida con una distribución mundial y con cierta tendencia a desarrollarse más en hombres que en mujeres como es reportado en diferentes publicaciones;¹ esta tendencia se mantuvo en este estudio donde existe una mayoría de pacientes de sexo masculino (57,90%) sobre el femenino (42,10%). En la literatura internacional se encuentra que la **edad de presentación** varía desde la infancia hasta más de los 70 años, aunque la mayor frecuencia es entre los 20 y 35 años,¹¹ lo que es coincidente con nuestra serie en que la edad promedio fue de 33 ± 11 años.

En relación al compromiso oftalmológico, se observa que la **AVMC** no tuvo cambios estadísticamente significativos entre el inicio ($0,24 \pm 0,34$ logMAR) y el final del estudio ($0,16 \pm 0,24$ logMAR) a diferencia de lo publicado en la literatura donde la inflamación intraocular relacionado con la EAB es una causa de pérdida visual importante; aunque actualmente se puede contrastar con otras publicaciones donde revelan que la pérdida visual por la EAB en la actualidad ya no es tan grave, tal como lo muestra Arevalo et al.¹² que tras un seguimiento de 25 años de 132 pacientes la AVMC final es de 0.4 logMAR.

La **localización de la uveítis** que destacó fue la UP (52,6 %, 10 pacientes) sobre las PU (42,1%, 8 pacientes) y ésta a su vez sobre la UA (5,3%, 1 paciente). No se observaron uveítis intermedias y dentro de las uveítis posterior las vasculitis fue el principal hallazgo; cabe destacar que en la literatura la panuveítis es usualmente la presentación más frecuente.¹³ La localización anatómica de la uveítis es de gran relevancia, ya que el número, la severidad y el tratamiento de estos eventos determinarán la extensión del daño estructural, siendo más importante sus complicaciones cuando se trata de uveítis posterior o de panuveítis.

La **presión intraocular** generalmente no está afectada en esta patología, excepto cuando se presenta como complicación de procesos inflamatorios crónicos;^{11,12} en

esta serie no se ven cambios patológicos y no hay cambios significativos al final del estudio ($p = 0,825$); es importante resaltar que ningún paciente presentó elevaciones de la PIO durante su seguimiento, ni requirió tratamiento médico anti-glaucomatoso o cirugía de glaucoma.

Las **complicaciones** más frecuentes relacionadas con la inflamación intraocular son las membranas epirretinianas en el 28,57% (8 pacientes) seguidas por el desarrollo de cataratas, 25% (7 pacientes), y las cicatrices coriorretinianas periféricas 25% (7 pacientes), y la atrofia macular 7,14% (2 pacientes). Se pueden observar complicaciones aisladas como los pliegues coroideos en el 3,57% (1 paciente) y agujero macular en 3,57% (1 paciente), 7,14% (2 pacientes) no presentaron ninguna complicación; estos resultados contrastan con lo encontrados en la literatura en la cual se encuentra que la principal complicación es en su mayoría el *haze* vítreo o turbidez vítreo como principal causa de pérdida de visión, seguida por la formación de cataratas como lo demuestra R. Oktay et al,¹³ después de la revisión de 168 pacientes con afectación ocular por EAB.

En cuanto a los diferentes fármacos indicados en los pacientes los **corticoesteroides** fueron los de mayor uso ya que el 84,20% (16 pacientes) lo recibieron al inicio del estudio; dentro de éstos, el más usado fue la prednisona, en el 56,25% (9 pacientes) de los pacientes, a una dosis de 1mg/kg/día y que usualmente se disminuían con una pauta descendente, mientras que el 18,75% (3 pacientes) necesitaron de inyecciones transeptales de triamcinolona a una dosis de 40mg/ml y así mismo 25% (4 pacientes) usaron deflazacort como corticoesteroide de inicio a dosis de 1 a 1,5mg/kg/día. En nuestra serie se evidenció una disminución importante del uso de estos fármacos al final de estudio con un diferencia estadísticamente significativa ($p=0,008$). Los corticoesteroides, aunque están relacionados con efectos secundarios importantes, todavía constituyen de manera estándar el tratamiento de primer escalón en la EAB cuando presentan actividad inflamatoria además de su uso durante el periodo de inducción al iniciar tratamiento con IM mientras estos fármacos logran ejercer su efecto; tanto para nosotros como para otras series, como por ejemplo la

publicada por Tugal-Tutkun I et al,¹⁴ donde después de una revisión de 880 pacientes vemos que más del 90% de los pacientes al inicio del tratamiento requieren este tipo de fármaco para el control de la inflamación.

Por otra parte, la **terapia inmunomoduladora** surge como alternativa para reducir el tratamiento con corticoesteroides, pero no está exenta de efectos secundarios e incluso, algunos pacientes no responden a ésta. El 100% de los pacientes (19 pacientes) usaron inmunomodulación convencional al inicio del estudio con un promedio de 2 fármacos al mismo tiempo (1-4); el inmunomodulador más usado fue la colchicina en el 85,21% (16 pacientes) seguido por la CsA 63,15% (12 pacientes); en tercer lugar está el uso de la AZP 31,57% (6 pacientes), MMF 21,05% (4 pacientes) y el MTX en el 5,26% (1 paciente). La disminución fue estadísticamente significativa en lo relacionado con el uso de la AZP y de la CsA a diferencia del TAC, MTX, colchicina y MMF donde no se obtuvo diferencia, aunque al final del estudio ningún paciente usaba MMF ni MTX. Al final del estudio, 63,15% (12 pacientes) mantenían tratamiento con inmunomodulación convencional, con un promedio de 1 inmunomodulador por paciente (1 a 2 fármacos) y de éstos, 21,05% (4 pacientes) usaban concomitantemente terapia biológica (en combinaciones de adalimumab con AZP; adalimumab con colchicina; infliximab con CsA y colchicina; infliximab más colchicina). Para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias oculares crónicas se debe tener un uso adecuado de medicamentos que ayudan a suprimir la respuesta inmune. Los corticoesteroides y los inmunomoduladores son los medicamentos encargados de realizar esta función. Como mencionan varios autores,^{1, 11} los corticoesteroides utilizados por tiempo prolongado son los principales medicamentos en producir efectos adversos por lo que se recomienda que en uveítis crónicas y/o recurrentes que requieren terapia corticoesteroides prolongada, especialmente a dosis mayores de 10 mg/día, se administre tratamiento inmunomodulador, ya que se ha visto que los inmunosupresores son una alternativa beneficiosa para el manejo de las uveítis relacionadas con la EAB, ya que la mayoría logran mantener un control adecuado que se refleja funcionalmente en la estabilización o mejoría de la capacidad visual. Las complicaciones significativas por

la modificación o suspensión del medicamento inmunosupresor alcanzan 18%, por lo que se justifica su uso en relación riesgo-beneficio. Sin embargo, esto no impide que los pacientes continúen utilizando antiinflamatorios esteroideos y/o no esteroideos, que son la base del manejo de las enfermedades inflamatorias, pero sí reduce la dosis y el tiempo de uso, y por lo tanto sus efectos adversos.

El porcentaje de pacientes que necesitaron **cambio del fármaco inmunomodulador** fue del 31,5% (6 pacientes) por falta de efectividad; y el porcentaje de pacientes con reacciones adversas relacionadas con inmunomodulación convencional fue de 36,8%, de las cuales destacan dos casos, uno por el uso de clorambucil que desarrolló pancitopenia reversible y el otro relacionada al uso de MMF que presentó pancitopenia; las demás complicaciones fueron de menor carácter y fácilmente reversibles.

En los últimos años, gracias al mejor conocimiento del sistema inmune se han desarrollado nuevos fármacos, más específicos para el tratamiento de las enfermedades inmunológicas, como son **los fármacos biológicos**. Los fármacos estudiados en nuestra serie fueron el infliximab y el adalimumab, ambos anticuerpos monoclonales anti TNF- α , con la diferencia de que el infliximab es un anticuerpo quimérico y el adalimumab es un anticuerpo humanizado. Se ha comunicado recientemente que pacientes con EAB activa presentan altos títulos de anticuerpos de clase IgG deglicosilada anti-ácido lipoteicoico (LTA) (un antígeno de origen estreptocócico) y que estos anticuerpos activan el complemento *in vitro*.¹⁵ A su vez ha sido reportado que el LTA es capaz de inducir la producción de TNF- α . Estas observaciones sobre la patogenia de la EAB son concordantes con la eficacia del tratamiento anti TNF- α en esta patología.

El infliximab administrado en dosis de entre 3 a 5 mg/kg, a las 0, 2, 4 y 8 semanas, demostró ser eficaz en el control de los síntomas y signos oculares en nuestros pacientes (2 inicial y 4 al final del estudio). Nuestros resultados son concordantes con los de otros autores, que reportan un dramático efecto del infliximab en el control del compromiso ocular en la EAB.¹⁶ Además de ser un tratamiento bien tolerado, generalmente sin fiebre ni manifestaciones autoinmunes o infecciones oportunistas,

logrando a su vez una disminución del número de brotes así como del uso de otros tratamientos inmunomoduladores.

El adalimumab, estaba siendo usado al final del estudio por el 36,84% (7 pacientes); dos de ellos lo usaron como tratamiento inicial, en todos los pacientes se logró control de la uveítis con disminución significativa de la carga inmunomoduladora; solo dos pacientes requieren otro inmunomodulador adicional (AZP y colchicina). Esto es comparable con lo publicado por Interlandi E et al,¹⁷ que presenta un estudio de 22 pacientes con uveítis por EAB tratados con adalimumab, logrando una disminución de los procesos inflamatorios así como mejores resultados visuales, y concluyendo que el adalimumab es una opción eficaz y segura para los pacientes con uveítis refractarios a tratamientos con inmunomodulación clásica. Solo en un paciente se tuvo que cambiar de adalimumab a infliximab por falta de efectividad, al igual que otro de infliximab a adalimumab por la misma razón, y la única reacción adversa que se produjo fue una reacción dérmica local en el lugar de la administración del fármaco con adalimumab, dato bastante más favorable a otros descritos en las publicaciones con respecto a la incidencia general de efectos secundarios,¹⁸ y similar a otros con respecto a la incidencia de complicaciones graves. Los efectos secundarios más frecuentes fueron reacciones inespecíficas tras la administración de los fármacos, rash, fatiga o cefaleas. En nuestro estudio ningún paciente fue diagnosticado de cáncer durante el periodo de seguimiento.

Levy Clarke y cols en 2014, publicaron las recomendaciones del panel de expertos según criterios del "*Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) assesment system for individual studies*". En este artículo, se describe una fuerte recomendación de la terapia precoz con infliximab y adalimumab en el manejo de la enfermedad de Adamantiades-Behçet. Las indicaciones de los pacientes de nuestro estudio apoyan las principales indicaciones descritas en la literatura, y el principal diagnóstico de localización la panuveítis.¹⁹

En resumen se ha demostrado que el tratamiento con FAME resulta eficaz para el control de la inflamación intraocular en los pacientes con EAB proporcionando un

mejor pronóstico visual con menores complicaciones al igual que el uso de fármacos biológicos como infliximab y adalimumab es efectivo en el control de las uveítis refractarias a tratamientos convencionales, induciendo en la mayoría de los pacientes la remisión clínica y la reducción de tratamientos coadyuvantes, con pocos efectos secundarios.

9.2. Limitaciones del estudio

La principal limitación de este estudio es el bajo tamaño de la muestra, debido a que las uveítis y especialmente las relacionadas con la EAB 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, que hace que, al intentar estudiar los resultados más detenidamente, sea difícil establecer conclusiones y pautas de tratamiento.

Una limitación es la falta de evidencia científica relacionada con la falta de grupo control, aunque es de entenderse la gran complejidad de diseñar un estudio con grupo control para este tipo de patologías, y las connotaciones éticas que esto llevaría.

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.

10. CONCLUSIÓN

En términos generales tanto las características epidemiológicas (edad y sexo) como las características clínicas y de evolución de nuestros pacientes con uveítis por EAB se corresponde a lo descrito en la literatura.

Aparentemente el tratamiento IM, en especial la terapia biológica, parece imprescindible en el control de los eventos inflamatorios y en la prevención de las complicaciones, y en consecuencia de la función visual en los pacientes con EAB. Es posible que cada uno de los fármacos tenga su indicación, dependiendo de la intensidad de la inflamación, localización, así como de la actividad sistémica que presente el paciente en ese momento.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Saadoun D1, Wechsler B. Behçet's disease. *Orp J Rare Dis.* 2012 Apr; 12; 7:20.
2. Montes-Cano MA, Conde-Jaldón M, García-Lozano JR, Ortiz-Fernández L, Ortego-Centeno N, Castillo-Palma MJ, Espinosa G, Graña-Gil G, González-Gay MA, Barnosi-Marín AC, Castañeda S, Sánchez-Bursón J, González-Escribano MF. HLA and non-HLA genes in Behçet's disease: a multicentric study in the Spanish population. *Arthritis Res Ther.* 2013 Oct 4; 15(5): R145.
3. Foster CSVA. Immunosuppressive chemotherapy. In: Foster CS, Vitale AT, *Diagnosis and treatment of uveitis*: Jaypee Highlights; 2013:238-289.
4. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis California; the California Epidemiology of Uveitis. *Ophthalmology* 2004;111(3):491-500
5. Bloch Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987; 103:234-235.
6. 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.
7. Suttorp Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:844-848.
8. Robert B. Nussenblatt SMWE. *Uveitis, Fundamentals and Clinical Practice*. 4th ed. St Louis, Missouri: Mosby Elsevier; 2010.
9. Foster CSVA. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs In: Foster CS, Vitale AT, *Diagnosis and treatment of uveitis*: Jaypee Highlights; 2013:225-234.
10. Nussenblatt RB, Peterson JS, Foster CS, et al. Initial evaluation of subcutaneous daclizumab treatments for noninfectious uveitis: a multicenter noncomparative interventional. *Ophthalmology* 2005;112:764-770.
11. Foster CS. Adamantiades-Behçet's Disease In: Panayotis Zafirakis, C Stephen Foster, *Diagnosis and treatment of uveitis*: Jaypee Highlights; 2013:858-886.
12. Arevalo JF1, Lasave AF2, Al Jindan MY3, Al Sabaani NA4, Al-Mahmood AM3,

- Al-Zahrani YA3, Al Dhibi HA3; KKESH Uveitis Survey Study Group. Uveitis in Behçet disease in a tertiary center over 25 years: the KKESH Uveitis Survey Study Group. *Am J Ophthalmol*. 2015 Jan;159(1):177-184.
13. R. Oktay Kaçmaz, MD, MPH, John H. Kempen, MD, PhD, Craig Newcomb, MS, Sapna Gangaputra, MBBS, MPH, Ebenezer Daniel, MBBS, MPH, Grace A. Levy-Clarke, MD, Robert B. Nussenblatt, MD, James T. Rosenbaum, MD, Eric B. Suhler, MD, PhD, Douglas A. Jabs, MD, MBA, and C. Stephen Foster, MD, for Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study Group. Ocular Inflammation in Behçet's Disease: Incidence of Ocular Complications and of Loss of Visual Acuity. *Am J Ophthalmol*. 2008 Dec; 146(6): 828–836.
 14. Tugal-Tutkun I, Onal S, Axtan-Yaycioglu R, Huseyin Axtunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: An Analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 373-80
 15. Mancuso G, Tomasello F, Ofek I, Teti G. Anti-Lipoteichoic acid antibodies enhance release of cytokines by monocytes sensitized with lipoteichoic acid. *Infect Immun* 1994; 62: 1470-3.
 16. Wechsler B1, Sablé-Fourtassou R, Bodaghi B, Huong DL, Cassoux N, Badelon I, Fain O, LeHoang P, Piette JC. Infliximab in refractory uveitis due to Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Jul-Aug;22(4 Suppl 34):S14-6.
 17. Interlandi E1, Leccese P, Olivieri I, Latanza L. Adalimumab for treatment of severe Behçet's uveitis: a retrospective long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Jul-Aug; 32(4 Suppl 84):S58-62.
 18. Calvo Rio V, Blanco R, Beltran E, et al. Anti-TNF alpha therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1 year follow up study of 124 patients. *Rheumatology (Oxford, England)* 2014. Dec; 53(12): 2223-31.
 19. 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; 121:785-96.

12. ANEXOS

Anexo 1: Esquema de la graduación para tabular la carga de inmunosupresión y categorizar los cambios de tratamiento.¹⁰



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 2: aprobación de la Comisión de Investigación Clínica del HCUV para este proyecto.

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Ramón y Cajal, 3 47005 - VALLADOLID</p>	CI AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	Código:	FO-P07-10	 <p>Sacyl</p>
		Edición:	01	
		Unidad:	iHCUV	
		Fecha:	24/08/2014	
		Pág.:	1 de 1	

JESUS FCO. BERMEJO MARTIN, Presidente de la Comisión de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, una vez revisado el proyecto:

Título: “Estudio de las uveítis y su evolución en la enfermedad de Behçet”.

Investigador Principal: JOSE MARIA HERRERAS CANTALAPIEDRA

Equipo Investigador: Miriam Allende Muñoz, Lucia Ibares Frias, Yrbani Lantigua.

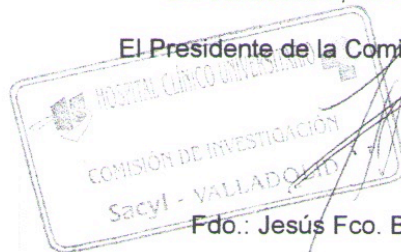
Servicios Implicados: Servicio de Oftalmología – Unidad de Inmunología ocular. Unidad de Apoyo la Investigación.

Informa que **la Comisión de Investigación ha decidido:**

La **APROBACIÓN DEFINITIVA** del Proyecto.

En Valladolid a, 15 de Enero de 2015

El Presidente de la Comisión de Investigación



Fdo.: Jesús Fco. Bermejo Martín.

CINV 15-02

Observaciones:

- Se aconseja almacenar la información clínica en el Sistema de Gestión de Datos para la investigación (SGDI).