

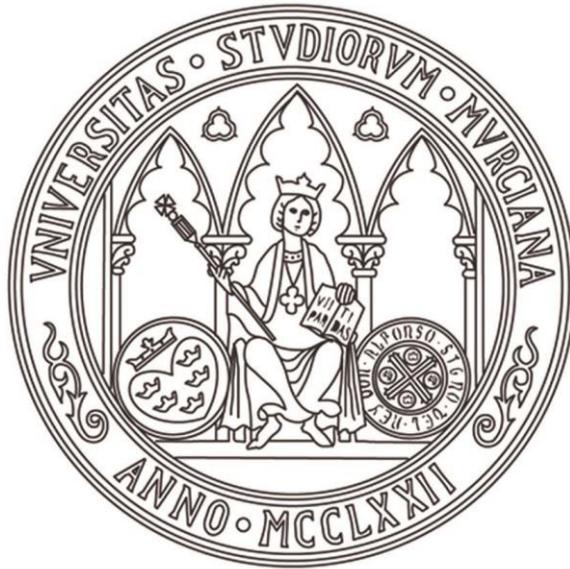


**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
TESIS DOCTORAL

Uveítis no infecciosas de debut en edad pediátrica dentro de  
unidades multidisciplinares a nivel nacional

**D. David Martínez Martínez**  
**2024**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**  
**TESIS DOCTORAL**

Uveítis no infecciosas de debut en edad pediátrica dentro de unidades multidisciplinares a nivel nacional

Autor: D. David Martínez Martínez

Director/es: D.<sup>a</sup> Inés Yago Ugarte





**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD  
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022*

D./Dña. David Martínez Martínez

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Visión

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Uveítis no infecciosas de debut en edad pediátrica dentro de unidades multidisciplinares a nivel nacional

y dirigida por,

D./Dña. Inés Yago Ugarte

D./Dña.

D./Dña.

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

*Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:*

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 12 de Septiembre de 2024

Fdo.: David Martínez Martínez

*Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.*

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

## **Agradecimientos**

A los 2 principales pilares de este proyecto: el Dr. Pablo Mesa del Castillo, excepcional profesional y coordinador del estudio y la Dra. Inés Yago Ugarte, mi directora de tesis y una referente para mí más allá de lo profesional y lo personal. Sin ellos no habría sido posible este estudio.

A mi tutora la Dra. Inmaculada Sellés Navarro por su ayuda siempre que lo he necesitado.

A mis compañeros del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca por contagiarme su pasión cada día. En especial al Dr. José María Marín Sánchez por su respaldo.

A mis padres Agustín y Luisa por su apoyo y guía.

A mi hermana María por trazar el camino.

A mi mujer María por todos estos años y los que vendrán.

## **Abreviaturas y Siglas**

AINEs Antiinflamatorios no esteroideos

AIJ Artritis idiopática Juvenil

ANA Anticuerpos Antinucleares

AV Agudeza visual

AZOOR Retinopatía externa zonal aguda

CPI Coroiditis punctata interna

CMP Coroiditis Multifocal con Panuveítis

CMV Citomegalovirus

ECA Enzima convertidora de angiotensina

EPPMA Epitelopatía pigmentaria placoide aguda multifocal

FR Factor reumatoide

GR Receptor de glucocorticoides

HLA Antígeno leucocitario humano

HTLV-1 Virus linfotrópico de células T humanas-1

HTO Hipertensión ocular

IC Intervalo de confianza

IUSG (International Uveitis Study Group)

LRBA Lipopolysaccharide responsive beige-like anchor protein

MER Membrana epirretiniana

OCT Tomografía de coherencia óptica

PCP Plexo capilar profundo

PSC Plexo capilar superficial

PIO Presión intraocular.

PP Pars planitis

SMPBE Síndrome de múltiples manchas evanescentes

SUN Standardization of Uveitis Nomenclature

TNF Factor de necrosis tumoral

TINU Nefritis tubulointersticial y uveítis

UNC Uveítis no clasificada

VEB Virus Esptein-Barr

VEGF Factor de crecimiento endotelial vascular

VHS Virus Herpes Simple

VVZ Virus Varicela Zoster

VKH Vogt-Koyanagi-Harada

## Índice de Contenido

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Definición</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Anatomía</b>	<b>1</b>
<b>1.3. Clasificación</b>	<b>2</b>
1.3.1. Clasificación anatómica	2
1.3.2. Clasificación en función de la evolución clínica	3
1.3.3. Clasificación etiológica	4
<b>1.4. Etiología</b>	<b>4</b>
1.4.1. Uveítis no infecciosas	5
1.4.2. Uveítis infecciosas	10
1.4.3. Síndrome de Mascarada	12
<b>1.5. Epidemiología</b>	<b>12</b>
1.5.1. Uveítis en la población general	12
1.5.2. Uveítis en población pediátrica	13
1.5.4. Uveítis pediátricas en España	17
1.5.5. Influencia de la edad en los patrones de uveítis	17
<b>1.6. Clínica</b>	<b>18</b>
<b>1.7. Diagnóstico</b>	<b>23</b>
1.7.1. Historia clínica	23
1.7.2. Exploración oftalmológica	23
1.7.3. Pruebas complementarias oftalmológicas	24
<b>1.8. Complicaciones</b>	<b>27</b>
1.8.1. Queratopatía en banda	27
1.8.2. Sinequias	27
1.8.3. Catarata uveítica	27
1.8.4. Hipertensión ocular y Glaucoma	28
1.8.5. Hipotensión ocular	28
1.8.6. Edema macular cistoide	29
1.8.7. Retinosquisis	30
1.8.8. Membrana epirretiniana (MER)	31
<b>1.9. Tratamiento</b>	<b>31</b>
1.9.1. Corticoesteroides	32
1.9.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)	34

1.9.3. Terapia inmunomoduladora .....	34
1.9.4. Biológicos / Modificadores de respuesta biológica.....	36
<b>1.10. Pronóstico .....</b>	<b>39</b>
<b>2. Justificación del estudio .....</b>	<b>43</b>
<b>3. Hipótesis .....</b>	<b>44</b>
<b>4. Objetivos.....</b>	<b>45</b>
<b>4.1. Objetivo general .....</b>	<b>45</b>
<b>4.2.2. Objetivos específicos .....</b>	<b>45</b>
<b>5. Material y Métodos .....</b>	<b>46</b>
<b>5.1 Diseño del estudio .....</b>	<b>46</b>
5.1.1. Tipo de estudio.....	46
5.1.2. Ámbito de estudio.....	46
<b>5.2. Sujetos del estudio .....</b>	<b>47</b>
5.2.1. Criterios de inclusión.....	47
5.2.2. Criterios de exclusión .....	47
<b>5.3. Recogida de datos. ....</b>	<b>47</b>
5.3.1. Datos demográficos .....	47
5.3.2. Datos clínicos del paciente.....	47
5.3.3. Datos clínicos de la uveítis .....	48
5.3.4. Datos de laboratorio .....	49
5.3.5. Datos de tratamiento sistémico.....	49
5.3.6. Datos de tratamiento oftalmológico.....	49
5.3.7. Datos de complicaciones oculares .....	49
5.3.8. Datos de agudeza visual .....	50
<b>5.4. Análisis estadístico. ....</b>	<b>51</b>
<b>6. Resultados .....</b>	<b>52</b>
<b>6.1. Análisis descriptivo .....</b>	<b>52</b>
6.1.1. Características epidemiológicas.....	52
6.1.2. Características clínicas .....	53
6.1.3. Complicaciones .....	58
6.1.4. Tratamiento .....	63
6.1.5. Agudeza visual.....	67

6.1.6. Factores de riesgo para disminución de agudeza visual .....	68
<b>6.2. Análisis comparativo .....</b>	<b>73</b>
6.2.1. Características epidemiológicas .....	73
6.2.2. Características clínicas .....	74
6.2.3. Complicaciones .....	75
6.2.4. Tratamiento .....	81
6.2.5. Agudeza visual.....	84
<b>7. Discusión.....</b>	<b>87</b>
<b>7.1. Características epidemiológicas .....</b>	<b>87</b>
<b>7.2. Características clínicas .....</b>	<b>88</b>
7.2.1. Clasificación etiológica .....	88
7.2.2. Presentación, Duración, Curso y Lateralidad. ....	89
7.2.3. Asociación a enfermedades inmunes y datos analíticos.....	89
7.2.3. Clasificación anatómica.....	89
7.2.3. Tiempo de seguimiento de uveítis .....	90
<b>7.3. Complicaciones.....</b>	<b>91</b>
<b>7.4. Tratamiento.....</b>	<b>94</b>
<b>7.5. Agudeza visual.....</b>	<b>97</b>
<b>7.6. Factores de riesgo para disminución de agudeza visual.....</b>	<b>102</b>
<b>8. Limitaciones del estudio .....</b>	<b>105</b>
<b>9. Conclusiones .....</b>	<b>106</b>
<b>10. Bibliografía .....</b>	<b>107</b>
<b>11. Producción científica relacionada .....</b>	<b>120</b>

### Índice de Figuras

Figura 1. Anatomía del globo ocular. ....	2
Figura 2. Flare.....	19
Figura 3. Tyndall. ....	19
Figura 4. Precipitados queráticos. ....	20

Figura 5. Hipopion y fibrina. ....	20
Figura 6. Nódulos iridianos.....	20
Figura 7. Sinequias.....	20
Figura 8. Catarata uveítica. ....	20
Figura 9. Queratopatía en banda. ....	20
Figura 10. Ptisis. ....	21
Figura 11. Snowballs en pars planitis.....	22
Figura 12. Fluido subretiniano y espacios quísticos intrarretinianos en Vogt–Koyanagi–Harada .....	24
Figura 13. OCT-A demuestra hipoperfusión en PCP en paciente con lupus.....	25
Figura 14. Vasculitis en paciente con enfermedad de Behçet.....	26
Figura 15. Edema macular inflamatorio.....	29
Figura 16. Retinosquisis en pars planitis. ....	30
Figura 17. Membrana epirretiniana inflamatoria. Fondo de imagen y OCT.....	31
Figura 18. Frecuencia de seguimiento en función del riesgo de uveítis <sup>[177]</sup> .....	40
Figura 19. Algoritmo de tratamiento de pacientes con uveítis asociada a AIJ. <sup>[177]</sup> .....	41

### **Índice de Gráficos**

Gráfico 1. Distribución de género. ....	52
Gráfico 2. Distribución de edad debut uveítis. ....	53
Gráfico 3. Distribución de edad debut enfermedad sistémica. ....	53
Gráfico 4. Distribución por etiología. ....	54
Gráfico 5. Forma de presentación. ....	57
Gráfico 6. Duración de uveítis. ....	57
Gráfico 7. Curso clínico.....	57
Gráfico 8. Lateralidad. ....	58
Gráfico 9. Clasificación anatómica. ....	58

Gráfico 10. Complicaciones.....	61
Gráfico 11. Uso de corticoides.....	64
Gráfico 12. Cirugías.....	65
Gráfico 13. Agudeza visual por categorías. ....	67
Gráfico 14. Complicaciones por grupos AIJ, UNC y PP.....	78
Gráfico 15. Tratamientos por grupos AIJ, UNC y PP. ....	83
Gráfico 16. Distribución de AV por grupos AIJ, UNC y PP, al debut y al finalizar. ....	84
Gráfico 17. Disminución de AV por grupos AIJ, UNC y PP. ....	85
Gráfico 18. Agudeza visual media por grupos AIJ, UNC y PP. ....	86
Gráfico 19 Distribución anatómica por estudios de uveítis no infecciosa. ....	90
Gráfico 20. Complicaciones por estudios.....	92
Gráfico 21. Tratamiento médico por estudios.....	95
Gráfico 22. Tratamiento médico comparando AIJ y UNC entre estudios. ....	96
Gráfico 23. Distribución de agudeza visual por estudios.....	98
Gráfico 24. Pacientes con $AV \leq 0.1$ en distintos estudios.....	99
Gráfico 25. Comparación distribución de agudezas visuales de AIJ y UNC. ....	101
Gráfico 26. Agudeza visual media en Pars Planitis por estudios. ....	101
Gráfico 27. Odds ratio y 95% IC de factores relacionados con características clínicas para disminución de agudeza visual al debut y al finalizar el estudio.....	102
Gráfico 28. Odds ratio y 95% IC de factores relacionados con la clasificación anatómica para disminución de agudeza visual al debut y al finalizar el estudio.....	103
Gráfico 29. Odds ratio y 95% IC de factores relacionados con la etiología para disminución de agudeza visual al debut y al finalizar el estudio.....	103
Gráfico 30. Odds ratio y 95% IC de factores relacionados con complicaciones para disminución de agudeza visual al debut y al finalizar el estudio.....	104

### **Índice de Tablas**

Tabla 1. Clasificación anatómica de Uveítis del grupo de trabajo SUN <sup>[2]</sup> .....	3
---	---

Tabla 2: Causas comunes de uveítis en edad pediátrica <sup>[4]</sup> .....	5
Tabla 3. Comparación de grandes series de uveítis pediátricas por países en cuanto a distribución anatómica.....	15
Tabla 4 Comparación de grandes series de uveítis pediátricas por países en cuanto a distribución etiológica.....	17
Tabla 5. Esquema de graduación de Tyndall y Flare según grupo de trabajo SUN <sup>[2]</sup> .....	18
Tabla 6. Clasificación de la turbidez vítrea <sup>[95]</sup> .....	21
Tabla 7. Enfermedad sistémica asociada.....	55
Tabla 8. Uveítis no clasificada.....	55
Tabla 9. Uveítis de origen oftalmológico.....	56
Tabla 10. Enfermedades inmunes asociadas.....	56
Tabla 11. Datos analíticos.....	56
Tabla 12. Complicaciones.....	60
Tabla 13. Factores de riesgo para presentar complicaciones en algún momento.....	62
Tabla 14. Complicaciones y agudeza visual media.....	63
Tabla 15. Complicaciones y tiempo de evolución de uveítis.....	63
Tabla 16. Uso de corticoides.....	63
Tabla 17. Cirugías.....	65
Tabla 18. Tratamiento reumatológico.....	66
Tabla 19. Agudeza visual.....	67
Tabla 20. Agudeza visual media.....	67
Tabla 21. Factores de riesgo para disminución de agudeza visual relativos a las características clínicas.....	68
Tabla 22. Factores de riesgo para disminución de agudeza visual relativos a la distribución anatómica.....	69
Tabla 23. Factores de riesgo para disminución de agudeza visual relativos a la etiología....	70
Tabla 24. Factores de riesgo para disminución de agudeza visual relativos a las complicaciones.....	72

Tabla 25. Características epidemiológicas por grupos AIJ, UNC y PP.....	73
Tabla 26. Características clínicas por grupos AIJ, UNC y PP. ....	74
Tabla 27. Complicaciones por grupos AIJ, UNC y PP. ....	77
Tabla 28. Factores de riesgo para presentar complicaciones en algún momento.....	80
Tabla 29. Tratamiento por grupos AIJ, UNC y PP.....	82
Tabla 30. Distribución de AV por grupos AIJ, UNC y PP, al debut y al finalizar.....	84
Tabla 31. Disminución de AV por grupos AIJ, UNC y PP.....	85
Tabla 32. AV media por grupos AIJ, UNC y PP.....	86
Tabla 33. Comparación de características epidemiológicas entre distintos estudios.....	88

# 1. Introducción

## 1.1. Definición

El concepto de uveítis hace referencia a la inflamación de la úvea, que es una capa pigmentada y vascular del ojo que incluye iris, cuerpo ciliar y coroides. Independientemente de ello, lo aplicamos a cualquier proceso inflamatorio que ocurra a nivel intraocular puesto que la inflamación de la úvea puede implicar también a otras estructuras adyacentes como la retina, esclera, córnea, vítreo o nervio óptico.

## 1.2. Anatomía

La pared del globo ocular se divide en 3 capas o tunicas<sup>[1]</sup>:

- Túnica fibrosa o esclerocórnea que es la capa más externa, compuesta por la **esclera** (de color blanco y opaca) y por la **córnea** (transparente).
- Túnica vascular o úvea que es la capa intermedia y que comprende tanto a la **coroides** como al **cuerpo ciliar e iris**.
- Túnica nerviosa o retina que es la capa más interna y engloba tanto al **epitelio pigmentario externo**, la **retina nerviosa** interna y el **epitelio del cuerpo ciliar del iris**. Además, está en continuidad con el sistema nervioso central por medio del nervio óptico.

Estas capas y el cristalino delimitan las 3 cámaras del ojo<sup>[1]</sup>:

- Cámara anterior: Espacio entre la córnea y el iris.
- Cámara posterior: Espacio entre la superficie posterior del iris y la superficie anterior del cristalino. Junto con la cámara anterior constituye el segmento anterior del ojo.
- Cámara vítrea: Espacio entre la superficie posterior del cristalino y la retina nerviosa.

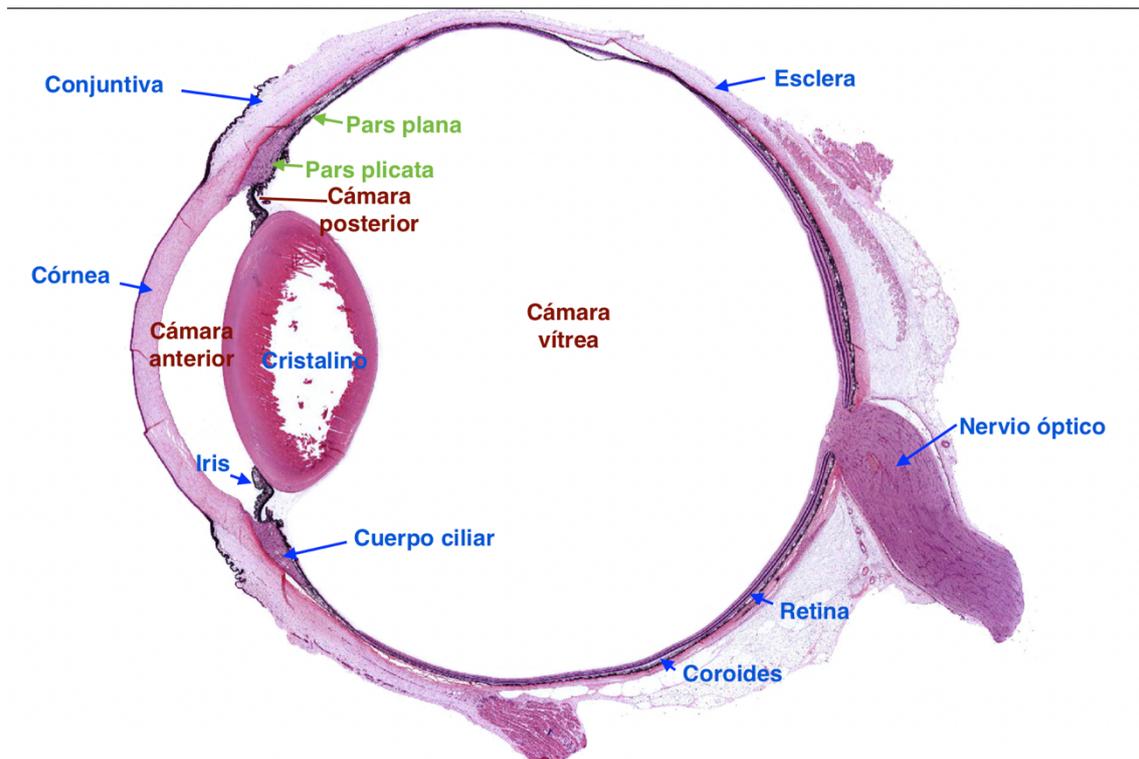


Figura 1. Anatomía del globo ocular.

Fuente: Modificado de <https://digitalhistology.org/organs-systems/eye/globe/globe-1/>

### 1.3. Clasificación

Hablábamos de la gran heterogeneidad que suponen las uveítis a distintos niveles: ya sea clínico, etiológico o anatómico. Por ello, se desprende que disponemos también de distintos sistemas de clasificación. A continuación, desarrollamos los de mayor interés desde el punto de vista clínico.

#### 1.3.1. Clasificación anatómica

Las uveítis engloban a un grupo muy heterogéneo de distintas entidades clínicas que cursan con inflamación ocular. Por lo que es importante determinar la localización anatómica de dicha inflamación y además, hacerlo de una forma estandarizada. Esto, no sólo nos va a permitir facilitar la comunicación dentro y entre equipos multidisciplinares, sino que también hace posible que la publicación de estudios sea equiparable. La clasificación anatómica más usada actualmente es la propuesta en 2005 por el grupo de trabajo SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature)<sup>[2]</sup> basada en la clasificación previa de IUSG (International Uveitis Study Group) de 1987<sup>[3]</sup>. A continuación, en la **Tabla 1**, resumimos la clasificación:

TIPO	Localización primaria de la inflamación	Incluye
<b>UVEÍTIS ANTERIOR</b>	Cámara anterior	Iritis Iridociclitis Ciclitis anterior
<b>UVEÍTIS INTERMEDIA</b>	Vítreo	Pars planitis Ciclitis posterior Hialitis
<b>UVEÍTIS POSTERIOR</b>	Retina o coroides	Coroiditis focal, multifocal o difusa Coriorretinitis Retinocoroiditis Retinitis Neuroretinitis
<b>PANUVEÍTIS</b>	Cámara anterior, vítreo, retina, coroides	

Tabla 1. Clasificación anatómica de Uveítis del grupo de trabajo SUN<sup>[2]</sup>.

Las uveítis anteriores incluyen tanto la inflamación del iris (iritis), como la parte anterior cuerpo ciliar (ciclitis anterior) o ambas (iridociclitis). Las uveítis intermedias suponen la inflamación del cuerpo vítreo y de la retina periférica. Las uveítis posteriores implican inflamación a nivel de la coroides y/o de la retina.

### 1.3.2. Clasificación en función de la evolución clínica

En grupo SUN también aportó consenso para describir el curso clínico de la uveítis. Previamente, el término “agudo” o crónico” se había usado indistintamente para hablar tanto de la forma de inicio, como de la duración del ataque y de la evolución del mismo<sup>[2]</sup>.

Respecto a la **forma de aparición** podemos hablar de uveítis de inicio “*súbito*” o “*insidioso*”.

Según la **duración de un ataque** de uveítis, describimos un ataque como “*limitado*” si dura 3 meses o menos o “*persistente*” si su duración es mayor a 3 meses.

La mayoría de las uveítis pediátricas son de inicio insidioso (55.9-87.4%)<sup>[4]</sup> frente a las de inicio súbito y de carácter persistente (75.3-90.6%)<sup>[4]</sup> frente a las uveítis de duración limitada.

En cuanto al **curso clínico**, se describe de la siguiente forma:

- **“Agudo”**: Episodios de inicio súbito y duración limitada.
- **“Recurrente”**: Episodios repetidos y separados por periodos de inactividad, de al menos 3 meses de duración, en ausencia de tratamiento.
- **“Crónico”**: Uveítis persistente que se caracteriza por recidiva antes de los 3 meses de discontinuar el tratamiento.

En la población pediátrica son más frecuentes las uveítis de curso crónico (53.7-85%) frente a las uveítis de agudas (8.9-30.4%) y recurrentes (0-35%)<sup>[4]</sup>.

### 1.3.3. Clasificación etiológica

No existe una clasificación etiológica ampliamente aceptada y estandarizada por la gran heterogeneidad clínica intrínseca a las uveítis. La más sencilla es la propuesta por la IUSG en 2008<sup>[5]</sup>:

- Infecciosa:
  - Bacteriana
  - Viral
  - Fúngica
  - Parasitaria
- No Infecciosa:
  - Asociación con enfermedad sistémica conocida
  - No asociada a enfermedad sistémica conocida (Propiamente oculares)
- Síndromes de Mascarada:
  - Neoplásicos
  - No neoplásicos

## 1.4. Etiología

A continuación, repasaremos las etiologías más características y frecuentes de las uveítis en edad pediátrica.

Clasificación anatómica	Uveítis anterior	Uveítis intermedia	Uveítis posterior	Panuveítis
Causas comunes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uveítis anterior no diferenciada</li> <li>• Uveítis juvenil idiopática</li> <li>• Espondilitis anquilosante juvenil</li> <li>• Artritis psoriásica juvenil</li> <li>• Artritis reactiva juvenil</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Síndrome de Blau</li> <li>• Nefritis tubulointerstial y uveítis</li> <li>• Síndrome de Kawasaki</li> <li>• Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>• Uveítis anterior herpética</li> <li>• Trauma</li> <li>• Cuerpo extraño</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pars planitis</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Espondilitis anquilosante</li> <li>• Enfermedad de Lyme</li> <li>• Tuberculosis</li> <li>• Esclerosis múltiple</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indiferenciada</li> <li>• Toxoplasmosis</li> <li>• Toxocariasis</li> <li>• EPPMA</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Necrosis retiniana aguda</li> <li>• Sífilis</li> <li>• Enfermedad de Eales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indiferenciada</li> <li>• Enfermedad de Behçet</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Necrosis retiniana aguda</li> <li>• Toxoplasmosis</li> <li>• Infección fúngica</li> <li>• Vogt-Koyanagi-Harada</li> <li>• Uveítis herpética</li> <li>• Tuberculosis</li> </ul>

Tabla 2: Causas comunes de uveítis en edad pediátrica<sup>[4]</sup>.

#### 1.4.1. Uveítis no infecciosas

##### 1.4.1.1. Uveítis asociada artritis idiopática juvenil (AIJ)

Es la causa identificable más frecuente de uveítis en edad pediátrica en la mayoría de estudios publicados. Además, es también la causa identificable más frecuente de uveítis anterior en edad pediátrica (50-80%)<sup>[6]</sup>.

La uveítis es la manifestación extra-articular más frecuente en AIJ, puede ser la primera forma de presentación en 3-7% de los casos aunque normalmente es asintomática<sup>[7]</sup>. La forma clínica más común es una uveítis anterior crónica no granulomatosa (68%). Aunque también puede debutar como uveítis anterior aguda (16.2%), recurrente (12%) y panuveítis (3.5%)<sup>[8]</sup>.

La edad media de diagnóstico se encuentra en 6,4 años para todos los subgrupos, siendo notablemente menor en AIJ oligoarticular (3,6 años)<sup>[9]</sup>. El tiempo medio desde el debut de AIJ y el diagnóstico de uveítis se encuentra entre 1.1-1.8 años<sup>[10-12]</sup>. La mayoría de estudios apuntan que es rara la presentación de uveítis más allá de los 7 años tras el comienzo de AIJ, aunque recientemente se ha visto que hasta el 12.5% pueden debutar a partir del 8º año<sup>[12]</sup>.

Los principales factores de riesgo identificados para el desarrollo de uveítis anterior crónica en estos pacientes son: menor edad de presentación, género femenino, enfermedad oligoarticular y presencia de anticuerpo antinucleares (ANA)<sup>[7,13-15]</sup>.

En cuanto los factores que pueden implicar una forma de uveítis más severa son: menor intervalo de tiempo desde el debut de la artritis y de la uveítis, género masculino, menor edad de presentación de uveítis y sinequias al debut<sup>[16-18]</sup>.

Respecto a las complicaciones, en los estudios más recientes vemos que el 23.9-38.8%<sup>[12,19]</sup> de los pacientes con AIJ terminan desarrollando al menos 1 complicación. Siendo menor que en estudios publicados en las décadas anteriores<sup>[20,21]</sup>. También hay que tener en cuenta el distinto tiempo de evolución de los distintos estudios.

Los peores resultados visuales a largo plazo se asocian al diagnóstico de uveítis antes de AIJ, intervalo corto de tiempo entre el diagnóstico de AIJ y uveítis, alto grado de inflamación uveal, la presentación temprana de complicaciones oculares y la historia de cirugía intraocular<sup>[17,18,22,23]</sup>.

#### 1.4.1.2. Uveítis asociadas a espondiloartritis

Representan un grupo de artritis inflamatorias con varias características distintivas como son la presencia de entesitis, la fuerte asociación con HLA-B27, la predominancia masculina y la mayor frecuencia de desarrollo de uveítis anterior aguda sintomática<sup>[24]</sup>.

Se incluyen en este grupo las artritis asociadas a entesitis, artritis psoriásica juvenil, la artritis indiferenciada, las artritis reactivas y las artropatías asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal<sup>[25]</sup>.

La tasa de uveítis se sitúa alrededor del 7% sin distinguir entre las distintas categorías y la edad media de presentación es más tardía que en AIJ (9,6 años)<sup>[26]</sup>.

#### 1.4.1.3. Nefritis Tubulointerstitial y Uveitis (TINU)

Es una enfermedad inflamatoria óculo renal caracterizada por nefritis tubulointerstitial aguda asociada a inflamación intraocular. Respecto al diagnóstico, elevaciones de creatinina asociado a elevaciones del biomarcador beta2-microglobulina muestran un gran valor predictivo positivo y negativo para su detección<sup>[27]</sup>.

Es una causa rara de uveítis en la infancia (menos del 2% de los casos de uveítis en series de centros terciarios)<sup>[28]</sup>, sin embargo probablemente nos encontremos ante una enfermedad infradiagnosticada. La edad media de diagnóstico es 15 años y es más frecuente en el sexo femenino<sup>[29]</sup>.

La uveítis asociada a TINU típicamente se desarrolla entre 2 y 14 meses tras la clínica renal, pero hasta el 50% de los casos puede ser asintomática según las series. La mayoría desarrollan una uveítis anterior no granulomatosa y hasta el 80% son bilaterales<sup>[30]</sup>. Puede estar enmascarada, en ocasiones, por el tratamiento con corticoides de la nefritis y que debute tras su retirada. La función renal normalmente suele recuperarse completamente mientras que la uveítis puede persistir o recurrir después de la presentación inicial.

Aunque mucho menos frecuentes, también se han descrito uveítis posteriores, intermedias y panuveítis asociadas a TINU<sup>[29]</sup>.

#### 1.4.1.4. Pars planitis

Las pars planitis son un tipo de uveítis intermedias de carácter idiopático, sin ningún tipo de asociación sistémica ni infección, siendo por tanto un diagnóstico de exclusión. Pueden llegar a suponer entre el 5 y el 25% de todas las uveítis<sup>[31]</sup>.

Afecta principalmente a niños y adolescentes. Al diagnóstico, el 85% de los pacientes son menores de 14 años y la edad media de inicio de los primeros síntomas se encuentra alrededor de los 6 años<sup>[32]</sup>. Tiene cierta predilección masculina en edad infantil y femenina en la edad adulta<sup>[33]</sup>.

Se caracterizan por agregados inflamatorios vítreos (snowballs) y exudados blanquecinos en retina periférica inferior (snowbanks). Es frecuente que se acompañen de una uveítis anterior leve con precipitados queráticos finos hasta en el 50% de los casos y de vasculitis retiniana periférica.

Se ha descrito asociación con HLA-DR2, HLA-DR15, HLA-B41 y HLA-DRB1\*0803.<sup>[32,34-36]</sup>

Las complicaciones más frecuentes son la formación de cataratas y el desarrollo de edema macular. Esta última es la principal causa de morbilidad visual en pacientes con pars planitis, descrito hasta en 30-50% de los pacientes en edad pediátrica<sup>[32,37-39]</sup>.

#### 1.4.1.5. Sarcoidosis ocular y Síndrome de Blau

El debut de sarcoidosis en edad pediátrica es infrecuente. En niños mayores de 5 años la enfermedad puede cursar similar a la sarcoidosis en adultos, esto es, enfermedad multisistémica con linfadenopatía, afectación pulmonar, ocular cutánea y articular<sup>[40]</sup>. La

incidencia en niños menores de 15 años es inferior a 0.3/100.000 niños por año y normalmente se diagnóstica entre los 13-15 años<sup>[41]</sup>. La sarcoidosis ocular se caracteriza por una uveítis anterior crónica granulomatosa con precipitados en grado de carnero y nódulos iridianos. Puede asociar también uveítis intermedia con inflamación vítrea severa. No hay test de laboratorio diagnósticos, aunque es típica la elevación en la enzima convertidora de angiotensina (ECA), de menor valor en edad pediátrica. En muchos casos, para el diagnóstico definitivo tendremos que recurrir a la realización de biopsias del tejido afectado. El pronóstico es bueno, el 80% de los pacientes se recuperan totalmente aunque el 20% pueden presentar enfermedad activa crónica<sup>[42]</sup>.

En niños menores de 5 años, el cuadro clínico es distinto a la sarcoidosis de niños más mayores. Es característica la triada de uveítis granulomatosa, poliartritis y dermatitis (suele ser el primer síntoma) siendo infrecuente la clínica pulmonar. En 1985, Blau et al. describió una rara enfermedad inflamatoria autosómica dominante caracterizada por esta triada en una familia de 11 miembros<sup>[43]</sup>. Posteriormente se ha demostrado que una mutación en el dominio de oligomerización por unión de nucleótidos que contiene la proteína 2 (NOD2) también conocido como reclutador de caspasa 15 (CARD15) es el origen de estos cuadros de inflamación granulomatosa<sup>[44]</sup>.

#### 1.4.1.6. Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

La enfermedad de VKH es una panuveítis granulomatosa, crónica y bilateral asociada a múltiples manifestaciones extraoculares incluyendo irritación meníngea, alteraciones auditivas y cutáneas. El curso clínico es variable y raza dependiente: algunos pacientes pueden presentar episodios limitados de inflamación mientras que otros pueden tener episodios recurrentes. Típicamente se distinguen 4 fases: **fase prodrómica**, consiste en un cuadro pseudogripal acompañado de manifestaciones neurológicas y auditivas; **fase aguda uveítica**, en la que se desarrolla panuveítis bilateral con engrosamiento coroideo, edema de papila y desprendimientos de retina exudativos; **fase convaleciente**, que se acompaña de despigmentación coroidea y cutánea y una **fase crónica** en la que encontramos uveítis anterior granulomatosa de carácter recurrente<sup>[45]</sup>.

Aunque típicamente afecta a adultos de entre 20 y 50 años de edad, se han descrito casos en niños entre los 7 y 14 años<sup>[46]</sup>. Como otras uveítis en niños, su diagnóstico a menudo es tardío con un curso más agresivo y mayor porcentaje de complicaciones<sup>[46]</sup>. El desarrollo de

glaucoma y catarata se encuentran alrededor del 40-60%<sup>[46,47]</sup>. Entre el 20-60% de los niños terminan con baja agudeza visual<sup>[46,47]</sup>.

#### 1.4.1.7. Enfermedad de Behçet

La enfermedad de Behçet es una enfermedad inflamatoria crónica asociada a vasculitis que puede afectar a cualquier tipo de vaso. Predominantemente se localiza en mucosa oral, mucosa genital, piel y a nivel ocular. Más frecuentemente afecta a adultos jóvenes en la segunda o tercera década pero hasta el 4-26% se desarrollan antes de los 16 años<sup>[48,49]</sup>, suponiendo la enfermedad de Behçet de inicio en la infancia el 3-7% de todos los casos<sup>[50]</sup>. La etiología es desconocida, pero tiene un gran componente genético con cierta asociación familiar. Existe también una fuerte relación entre el alelo HLA-B51 y mayor riesgo de desarrollar úlcera genitales, manifestaciones oculares y cutáneas<sup>[51]</sup>. Aunque la uveítis es menos frecuente que en adultos (25%), puede tener un curso más grave especialmente en sexo masculino<sup>[52]</sup>. En cuanto al pronóstico, hay discrepancia entre los estudios consultados: Los resultados Pivetti-Pezzi et al.<sup>[53]</sup> indican peor pronóstico visual en edad pediátrica respecto a adultos, especialmente en niños de sexo masculino e inicio precoz. Por otro lado, Kesen et al.<sup>[54]</sup> apuntan más probabilidad de empeoramiento en adultos que en niños, independientemente de la AV inicial; pero que se agrava sobre todo en casos con AV inicial  $\leq 20/200$ <sup>[54]</sup>. Probablemente las diferencias se deban a las distintas características de las poblaciones que implican cambios en el diagnóstico y tratamiento, la gran variabilidad individual del curso clínico de la uveítis asociada a enfermedad de Behçet, así como en el distinto tiempo de seguimiento y un número bajo de pacientes de los estudios.

La mayoría de pacientes presentan una panuveítis bilateral recurrente con vasculitis. Puede ser la presentación inicial en el 10% de los casos. Las complicaciones más frecuentes en niños son: desarrollo catarata (46.9%), maculopatía (45.9%) y atrofia óptica (39.4%). Mientras que en adultos, la más frecuente es el edema macular<sup>[50]</sup>.

#### 1.4.1.8. Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es muy infrecuente en niños. Puede presentarse con síntomas atípicos que retrasan frecuentemente el diagnóstico. Entre 3-10% de los pacientes con esclerosis múltiple se pueden presentar antes de los 16 años<sup>[55]</sup>. Hasta el 1% de los pacientes con EM pueden desarrollar inflamación intraocular y entre 8-12% de las uveítis intermedias

pueden ser diagnosticadas en algún momento de esclerosis múltiple<sup>[56]</sup>. El desarrollo de inflamación intraocular puede ser concurrente o presentarse tanto antes como después de la enfermedad. Es importante tener presente que la terapia anti-TNF puede empeorar las enfermedades desmielinizantes.

#### 1.4.2. Uveítis infecciosas

##### 1.4.2.1. Uveítis relacionadas con la familia de los herpes virus

Los virus son una de las principales causas de uveítis infecciosa en niños junto a la toxoplasmosis (hasta 56.14% de las uveítis infecciosas en algunas series<sup>[57]</sup>). En la población pediátrica los virus del herpes simple tanto tipo 1 (VHS-1) como tipo 2 (VHS-2) y el virus varicela zoster (VVZ) se asocian principalmente a uveítis anterior aguda unilateral ya sea granulomatosa o no granulomatosa. En un 40% de los casos se pueden acompañar de queratitis. En casos de uveítis intermedias y posteriores los virus relacionados suelen ser por virus de Epstein-Bar (VEB) y por citomegalovirus (CMV), este último característico de pacientes inmunocomprometidos. En inmunocompetentes puede ocurrir una retinitis vaso-oclusiva necrotizante conocida como necrosis retiniana aguda que puede estar causada por VHS-1, VHS-2, VVZ y CMV.

Globalmente, dentro de las uveítis infecciosas, los virus más frecuentemente aislados son: VHS (19.3%), CMV (15.79%), VVZ (12.28%) y VEB (8.77%)<sup>[57]</sup>.

##### 1.4.2.2. Toxoplasmosis

Es una de las principales causas de uveítis posterior en la infancia. La prevalencia en nuestro medio (2-11% de todos los casos) parece estar disminuyendo en los últimos años en favor de la etiología viral<sup>[57]</sup>. Aunque sigue encabezando la principal causa de uveítis infecciosa y de uveítis posterior sobre todo en países latinoamericanos<sup>[58]</sup> y orientales (7.2-25.6% de los niños con uveítis)<sup>[57]</sup>.

La presentación característica en fase activa incluye el desarrollo de retinocoroiditis focal necrotizante asociada a vitritis. Puede asociar inflamación en cámara anterior, más frecuentemente de tipo granulomatoso, e hipertensión ocular. La presentación bilateral es muy infrecuente en las formas adquiridas postnatalmente, pero hasta 40% de las formas congénitas pueden presentarla.<sup>[59]</sup>

En edad pediátrica el diagnóstico se realiza principalmente en fase inactiva. Lo más frecuente es encontrar una lesión aislada a nivel macular. En algunos casos pueden presentar otras manifestaciones secundarias a la pérdida de visión como estrabismo o nistagmus. Lo habitual en pacientes en fase activa es el diagnóstico de forma tardía con lesiones en polo posterior con vitritis moderada o severa o una vez que ya han desarrollado panuveítis (hasta en el 50% de los casos)<sup>[58]</sup>.

#### 1.4.2.3. Toxocariasis

La toxocariasis es muy infrecuente (<3,5% de las uveítis infecciosas<sup>[57]</sup>) a pesar de su alta seroprevalencia en el mundo desarrollado, estimada en 4-31%<sup>[60]</sup> en el mundo occidental. Las formas de manifestarse incluyen el desarrollo de un granuloma ya sea a nivel posterior o periférico y el desarrollo de endoftalmitis crónica. Es una causa infrecuente de leucocoria en edad infantil.

#### 1.4.2.4. Tuberculosis

Es una causa común de uveítis en países en vías de desarrollo, suponiendo hasta el 13.1% de las uveítis en edad pediátrica en algunos de ellos<sup>[61]</sup>. En nuestro medio es mucho menos frecuente la presentación de tuberculosis ocular en edad pediátrica, siendo su prevalencia <3.5% de todas las uveítis infecciosas<sup>[57]</sup>. Puede producir tanto uveítis anterior crónica granulomatosa, como uveítis intermedia, uveítis posterior y panuveítis sin un patrón claramente predominante sobre los demás<sup>[61]</sup> pero frecuentemente bilateral.

#### 1.4.2.5. Enfermedad de Lyme

Es una enfermedad infecciosa multisistémica causada por *Borrelia Burgdorferi* y transmitida por la picadura de garrapata. Las manifestaciones no difieren de adultos a niños, aunque son muy diversas, llegando a ser una gran simuladora como la sífilis, con la que comparte muchas similitudes. Incluyen el desarrollo de conjuntivitis folicular en fases iniciales, queratitis intersticial, epiescleritis, coroiditis multifocal, neuritis óptica, neuroretinitis, vasculitis retiniana, vitritis, desprendimiento de retina exudativo, miositis e incluso panoftalmitis. Quizá la forma más común de presentación es de uveítis intermedia<sup>[62]</sup>.

### 1.4.3. Síndrome de Mascarada

Los síndromes de mascarada deben ser considerados dentro del diagnóstico diferencial de las uveítis en edad pediátrica, sobre todo en casos de no respuesta al tratamiento antiinflamatorio. Las causas más frecuentes en edad infantil incluyen retinoblastoma, leucemia, meduloepitelioma, xantogranuloma, retinitis pigmentosa, desprendimiento de retina y cuerpo extraño intraocular.

## 1.5. Epidemiología

### 1.5.1. Uveítis en la población general

La mayoría de los estudios relativos a la epidemiología de la uveítis se han realizado en el mundo desarrollado. La prevalencia de uveítis en la población se estima en 38-714 casos por 100.000 habitantes y la incidencia puede oscilar entre 17-52 casos por 100.000 habitantes por año<sup>[63-69]</sup>. La fuente de esta gran variabilidad es múltiple, como también lo son los factores que inducen sesgos en estos estudios<sup>[70]</sup>: la mayoría de estudios provienen de centros de referencia con una mayor capacidad diagnóstica, no todos los estudios tienen el mismo diseño, tiempo de estudio, sistema de clasificación, localización geográfica, sistema sanitario,...

Las uveítis pueden desarrollarse a cualquier edad pero más frecuentemente es que lo hagan entre los 20-60 años<sup>[71,72]</sup>. Las uveítis pediátricas son relativamente infrecuentes y de su epidemiología hablaremos en el siguiente apartado.

La mayoría de grandes series no muestran diferencias relevantes en cuanto al sexo, sí tenemos en cuenta a todas las uveítis en su conjunto. Sin embargo, algunas uveítis en particular sí que muestran cierta predilección por género. Por ejemplo, las uveítis asociadas a HLA-B27 muestran predominio masculino 3:1<sup>[73]</sup> y las uveítis asociada a AIJ muestra predominio femenino 5:1<sup>[74]</sup>.

La uveítis anterior es la forma más frecuente, comprendiendo al menos la mitad de todas las uveítis (al menos el 50% en la mayoría de series occidentales en centros de referencia y hasta el 90% en centros de atención primaria)<sup>[75]</sup>. En la mayoría de los casos es idiopática. La asociaciones más frecuentes son HLA-B27, espondilitis anquilosante, iridociclitis heterocrómica de Fuchs y herpes<sup>[66,75]</sup>. En las series asiáticas ganan menos peso las uveítis anteriores por la menor prevalencia del haplotipo HLA-B27 en estas poblaciones.

La uveítis intermedia es la forma menos común en todas las regiones y en la mayoría de casos es idiopática<sup>[75]</sup>. Las pars planitis son más frecuentes en caucásicos y se presenta típicamente en la infancia o en adultos jóvenes. Otras causas menos frecuentes incluyen la sarcoidosis, la esclerosis múltiple o la asociada a HTLV-1 (virus linfotrópico de células T humanas), más típica de otras zonas geográficas como Japón o el Caribe.

Las uveítis posteriores y las panuveítis se disputan el segundo puesto en forma de uveítis más común tras las uveítis anteriores según distintas series. Las uveítis posteriores comprenden aproximadamente 15-30% de todas las uveítis<sup>[75]</sup>. La toxoplasmosis es la principal causa en la mayorías de estudios y regiones, siendo especialmente frecuente en los países en vías de desarrollo y en América del sur, seguida de los casos idiopáticos<sup>[70]</sup>. La incidencia de retinitis por citomegalovirus ha sufrido una gran reducción en las últimas décadas gracias a la terapia antirretroviral en el mundo desarrollado.

La panuveítis es la causa más frecuente en América del Sur, África y Asia. Aunque también en algunos países europeos<sup>[76]</sup>. También en este grupo hay un gran peso de los casos idiopáticos y la etiología es muy variable según la región estudiada. Por ejemplo, es frecuente la oncocercosis en África occidental, en Asia es común la enfermedad de Behçet y en Japón la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada.

### 1.5.2. Uveítis en población pediátrica

Las uveítis en edad pediátrica tienen una menor incidencia que en edad adulta y varía según el país y la población estudiada. Aproximadamente es 5 veces menor que en adultos, encontrándose entre 4-28 nuevos casos por cada 100.000 niños<sup>[72,77]</sup>. Llegan a suponer del 2.2-10,6% de todas las uveítis<sup>[78]</sup>. A pesar de esta baja prevalencia, las uveítis a esta edad suponen una gran carga de morbilidad. Se debe, en parte, a sus potenciales complicaciones graves con pérdida de visión significativa, a su mayor cronicidad y a su retraso diagnóstico, derivado de las características clínicas propias a esta edad de las que hablaremos más adelante.

Las uveítis pediátricas no muestran una gran diferencia entre sexo masculino y femenino consideradas de forma integral<sup>[78]</sup>. Mientras que, las uveítis pediátricas no infecciosas sí que muestran cierta predominancia femenina (59-70%)<sup>[79,80]</sup> en medios similares al nuestro. Probablemente por el mayor peso de la artritis idiopática juvenil en la mayoría series occidentales publicadas.

La edad media de presentación de uveítis es muy variable entre estudios, situándose entre 7,8-13 años<sup>[68,79,80]</sup>. Y la presentación es bilateral en un 48.4-69.9% de los casos<sup>[68,79,80]</sup>.

#### 1.5.2.1. Localización anatómica en edad pediátrica

Al igual que en adultos, en el mundo desarrollado, la forma más frecuente son las uveítis anteriores. Llegando a suponer del 14-52% de todas las uveítis pediátricas<sup>[68,78,81]</sup>, y en algunas series hasta el 75% de los casos<sup>[82]</sup>. La causa más común en series europeas y estadounidenses es AIJ, pudiendo llegar a 21,6-33,1% de todas las uveítis<sup>[6,83,84]</sup>, mientras que en Asia y África las uveítis relacionadas con AIJ son menos frecuentes<sup>[85,86]</sup>.

Las uveítis intermedias suponen el 8-19%<sup>[68,81]</sup> de las uveítis pediátricas. Hablamos de pars planitis para referirnos a las formas idiopáticas que son las formas más frecuentes en edad pediátrica, donde no es habitual encontrar formas asociadas a enfermedad sistémica. Sin embargo, aunque no sean frecuentes, existen enfermedades como la sarcoidosis o la esclerosis múltiple que también pueden producir uveítis intermedia en edad pediátrica.

Las uveítis posteriores implican, según distintas series, 1,9-24,9% de las uveítis<sup>[68,78,81,82]</sup>. Las causas más frecuentes incluyen la toxoplasmosis y las formas idiopáticas.

Las panuveítis pueden suponer 7.8-26.5%<sup>[68,78,81,82]</sup> de todas las uveítis pediátricas. Existe una gran discrepancia en cuanto a las tasas de panuveítis frente a uveítis posteriores y uveítis intermedias según la localización geográfica de donde provengan las series estudiadas. Las panuveítis son relativamente más frecuentes en series asiáticas que en series occidentales, probablemente debido a la alta prevalencia de enfermedad de Behçet en estos países. Mientras que en países asiáticos son mucho menos frecuentes las uveítis posteriores debido a la baja prevalencia de toxoplasmosis<sup>[68]</sup>.

Estudio	n	Lugar	Distribución anatómica (%)			
			Anterior	Intermedia	Posterior	Panuveítis
Edelsten et al. (2003) <sup>[77]</sup>	249	Reino Unido	70	0	30	0
Kadayıfçılar et al. (2003) <sup>[87]</sup>	219	Turquía	43.4	11.9	31	13.7
Boer et al. (2003) <sup>[88]</sup>	123	Holanda	36	24	19	21

Rosenberg et al. (2004) <sup>[84]</sup>	148	EEUU	30.4	27.7	23.7	18.2
Benezra et al. (2005) <sup>[78]</sup>	276	Israel	13.4	41.7	14.1	30.8
Kump et al. (2005) <sup>[83]</sup>	269	EEUU	56.9	20.8	6.3	16
Khairallah et al. (2006) <sup>[89]</sup>	64	Túnez	31.3	31.3	20.3	17.2
Smith et al. (2009) <sup>[6]</sup>	527	EEUU	44.6	28	14.4	12.9
Ozdal et al. (2012) <sup>[90]</sup>	212	Turquía	31.4	25.6	24.8	18.2
Abd El Latif et al. (2019) <sup>[91]</sup>	413	Egipto	27.1	30	18.6	24.2
Keino et al. (2017) <sup>[85]</sup>	64	Japón	56.3	0	15.6	28.1
Shin et al. (2021) <sup>[68]</sup>	155	Korea	51.6	6.5	1.9	26.5

Tabla 3. Comparación de grandes series de uveítis pediátricas por países en cuanto a distribución anatómica.

Fuente: Shin Y, Kang JM, Lee J, Lee CS, Lee SC, Ahn JG. Epidemiology of pediatric uveitis and associated systemic diseases. *Pediatr Rheumatol* 2021;19(1):48

#### 1.5.2.2. Causas de uveítis en edad pediátrica

La mayoría de uveítis en niños son de etiología no infecciosa, carácter bilateral e idiopático. En medios parecidos al nuestro, las uveítis no infecciosas suponen alrededor del 60%-80% de las uveítis pediátricas. En los últimos años, existe cierta tendencia a aumentar todavía más la proporción frente a las uveítis infecciosas<sup>[6,57,81]</sup>. La causa identificable más frecuente en niños en la mayoría de los estudios es la artritis idiopática juvenil (AIJ) (Tabla 4). Por otra parte, las enfermedades inflamatorias sistémicas que se asocian a uveítis en niños son diferentes a las del adulto. Por ejemplo, la artritis idiopática juvenil y la enfermedad de Kawasaki son enfermedades típicas de esta edad que no se dan en adultos. Otras enfermedades sistémicas identificables mucho menos frecuentes a nivel pediátrico son la enfermedad de Behçet, VKH, TINU y sarcoidosis.

En cuanto a las uveítis infecciosas, son más inusuales en comparación a las del adulto (12-18.5%)<sup>[57,81]</sup>. La toxoplasmosis es la causa más frecuente de uveítis infecciosa en la mayoría

de los estudios a nivel global, sobre todo en países orientales y en América del Sur. En algunas series de estos países pueden llegar a suponer hasta el 78% de todas las uveítis infecciosas<sup>[92]</sup>. En países más desarrollados, donde predominan las uveítis de etiología no infecciosa frente a las de etiología infecciosa, tienen más peso las uveítis de origen vírico (sobre todo en las series más recientes), aunque tampoco es despreciable la frecuencia de toxoplasmosis y tuberculosis. Estos datos, se correlacionan con el aumento de la realización de tests de screening de parasitosis y el uso de tratamiento profiláctico a nivel materno, que han disminuido la frecuencia y la severidad de la toxoplasmosis congénita.

Estudio	n	Lugar	Etiología (%)					
			Idiopática	AIJ	Behçet	Kawasaki	VKH	Infección
Edelsten et al. (2003) <sup>[77]</sup>	249	Reino Unido	44	47	-	-	-	2
Kadayifcilar et al. (2003) <sup>[87]</sup>	219	Turquía	36 <sup>a</sup>	15	11	0	0.5	30.1
Boer et al. (2003) <sup>[88]</sup>	123	Holanda	53.7	20	0	0	0	13.3
Rosenberg et al. (2004) <sup>[84]</sup>	148	EEUU	41.3 <sup>b</sup>	23	0.7	0	0.7	24.3
Benezra et al. (2005) <sup>[78]</sup>	276	Israel	25.4	15.3	4.7	0	1.1.	33.3
Kump et al. (2005) <sup>[83]</sup>	269	EEUU	51.7 <sup>c</sup>	33.1	0.4	7.4	0.7	5.2
Khairallah et al. (2006) <sup>[89]</sup>	64	Túnez	49.9	6.2	6.2	0	1.5	25
Smith et al. (2009) <sup>[6]</sup>	527	EEUU	45.9 <sup>d</sup>	21.6	1.9	0	2.8	11.4
Ozdamar et al. (2012) <sup>[90]</sup>	212	Turquía	40.4 <sup>e</sup>	10.7	16.5	0	0.8	21.5
Abd El Latif et al. (2019) <sup>[91]</sup>	413	Egipto	28.6	6.7	6.8	0	1.9	36.3
Keino et al. (2017) <sup>[85]</sup>	64	Japón	57.8	0	3.1	1.6	1.6	6.3
Shin et al. (2021) <sup>[68]</sup>	155	Korea	65.2	14.8	6.5	1.9	1.9	0.7

Tabla 4 Comparación de grandes series de uveítis pediátricas por países en cuanto a distribución etiológica.

Fuente: Shin Y, Kang JM, Lee J, Lee CS, Lee SC, Ahn JG. Epidemiology of pediatric uveitis and associated systemic diseases. *Pediatr Rheumatol* 2021;19(1):48

- a Incluye pars planitis (11.8%) y uveítis intermedia idiopática (24.2%)
- b Incluye pars planitis (14.9%) y uveítis idiopática (26.4%)
- c Incluye pars planitis (no especifica el número de pacientes con pars planitis)
- d Incluye pars planitis (17.1%) y uveítis idiopática (28.8%)
- e Incluye pars planitis (23.9%) y uveítis idiopática (16.5%)

#### 1.5.4. Uveítis pediátricas en España

En España, hasta la fecha, no hay ninguna gran serie de uveítis en población pediátrica. Sí que encontramos grandes series de uveítis en población general que incluyen un subgrupo de población pediátrica.

Bañares et al.<sup>[93]</sup> evaluaron una serie de 407 pacientes con uveítis procedentes de un hospital terciario de Madrid. De estos, 28 eran menores de 18 años, pero analizaron todos los pacientes en su conjunto.

Llorenç et al.<sup>[94]</sup> reportan una serie de 1022 pacientes de origen multiétnico (el 22% pacientes eran de origen extranjero) procedentes de un hospital terciario del área urbana de Barcelona. De los cuales, 74 pacientes (7,24%) eran menores de 16 años. La localización más frecuente era anterior (48,6%), seguidas de intermedia (22,9%), posterior (17,5%) y panuveítis (10,8%). Respecto a su etiología, el 35,1% de los pacientes asociaban enfermedad sistémica, 21,6% eran de etiología infecciosa y 20,2% eran oculares aisladas. Las principales causas de uveítis pediátricas incluían AIJ (27%), pars planitis (16,2%) y toxoplasmosis (14,8%).

García-Aparicio et al.<sup>[69]</sup> analizan una serie de 358 pacientes procedentes de 3 centros que abarcan la población de la provincia de Toledo. Incluye 31 pacientes en edad pediátrica. La localización más frecuente también era anterior (63,3%), seguida de intermedia (23,3%) y panuveítis (16,1%), no reportan ningún caso de uveítis posterior. Respecto a la etiología, más frecuentemente las uveítis eran de origen autoinmune (46,7%), seguidas de las idiopáticas (29%) y los síndromes oftalmológicos (26,7%). Dentro de las uveítis inmunes predominaba AIJ (29%) seguida de espondilitis anquilosante (6,4%) y enfermedad de Behçet (3,2%).

#### 1.5.5. Influencia de la edad en los patrones de uveítis

El rango de edad es un dato a tener en cuenta cuando comparamos estudios en uveítis infantil. La mayoría de estudios recientes incluyen pacientes menores de 16 años, mientras que estudios más clásicos incluyen pacientes menores de 18 años.

Los distintos patrones de uveítis cambian con la edad. Se ha observado que la frecuencia de uveítis anterior disminuye de la infancia a la adolescencia, mientras que las uveítis posteriores e intermedias aumentan<sup>[81]</sup>. Se explica por el predominio de AIJ como principal factor etiológico en la infancia temprana, con casi la mitad de los casos, mientras que en infancia tardía y adolescencia ganan peso las pars planitis las y uveítis infecciosas<sup>[81]</sup>.

## 1.6. Clínica

Los síntomas y signos de uveítis dependen de muchos factores como son la zona anatómica donde predomina la inflamación, la forma de instauración de la uveítis, la duración del episodio, del curso del mismo y en algunos casos de la etiología.

Las **uveítis anteriores** pueden presentarse de forma diversa: Las **uveítis anteriores agudas** de inicio súbito suelen presentarse con ojo rojo doloroso, fotofobia y disminución de visión en grado variable. En cambio, las **uveítis anteriores crónicas**, como las asociadas a AIJ, pueden cursar sin síntomas hasta que las potenciales complicaciones se desarrollan y provocan disminución de visión.

Los mediadores inflamatorios implicados en las uveítis inducen dilatación vascular con aumento de permeabilidad para proteínas (flare acuoso, Figura 2) y quimiotaxis de células inflamatorias (reacción celular en humor acuoso y vítreo o Tyndall, Figura 3.). Referente a estos signos principales que encontramos en la exploración de la uveítis, pueden ser graduados mediante el sistema propuesto por el grupo de trabajo SUN.

GRADO	Nº Células por campo de 1x1mm en haz de lámpara de hendidura	Flare
0	<1	Sin flare
0.5+	1-5	
1+	6-15	Tenue
2+	16-25	Moderado (detalles claros de cristalino e iris)
3+	25-50	Marcado (detalles borrosos de cristalino e iris)
4+	>50	Intenso (humor acuoso fibrinoide)

Tabla 5. Esquema de graduación de Tyndall y Flare según grupo de trabajo SUN<sup>[2]</sup>.



Figura 2. Flare.



Figura 3. Tyndall.

Otros signos que podemos encontrar en el segmento anterior son:

- **Precipitados queráticos (PKs)** (Figura 4): Colecciones de células inflamatorias sobre el endotelio corneal. Al principio son de pequeño tamaño y de color blanquecino, pero con la evolución pueden aumentar de tamaño y oscurecerse. Los PKs de gran tamaño y amarillentos reciben el nombre “en grasa de carnero” y se asocian a inflamación de tipo granulomatoso.
- **Hipopion** (Figura 5): Acúmulo de células inflamatorias y fibrina en cámara anterior.
- **Nódulos iridianos**: Se forman por acúmulo de células inflamatorias en el iris. Pueden situarse en el borde pupilar (nódulos de Koeppe, Figura 6) o en el estroma iridiano (nódulos de Busacca).
- **Sinequias** (Figura 7): Adhesiones entre el iris y las estructuras del ángulo camerular (sinequias anteriores) o entre el iris y la cápsula anterior del cristalino (sinequias posteriores).
- **Alteraciones iridiadas** como heterocromía o atrofia.
- Complicaciones a largo plazo: **catarata** (Figura 8), **queratopatía en banda** (Figura 9) e incluso **ptisis** (Figura 10).

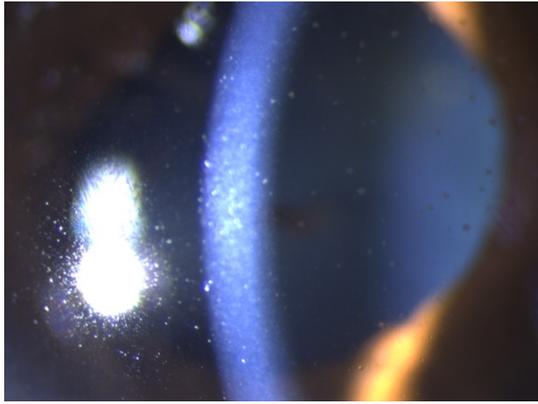


Figura 4. Precipitados queráticos.



Figura 5. Hipopion y fibrina.

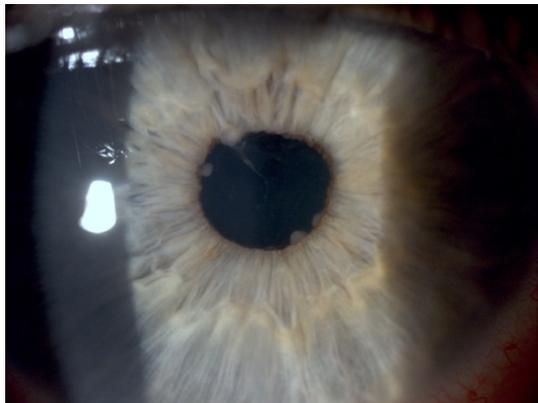


Figura 6. Nódulos iridianos.

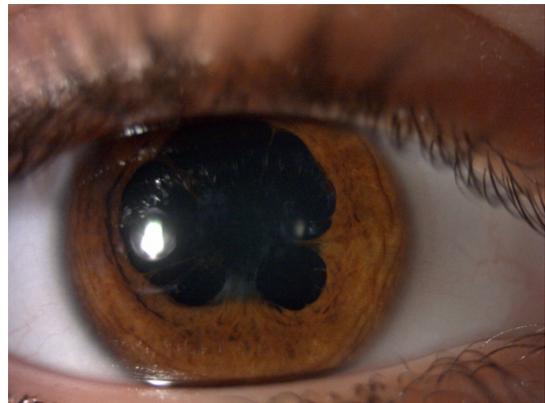


Figura 7. Sinequias

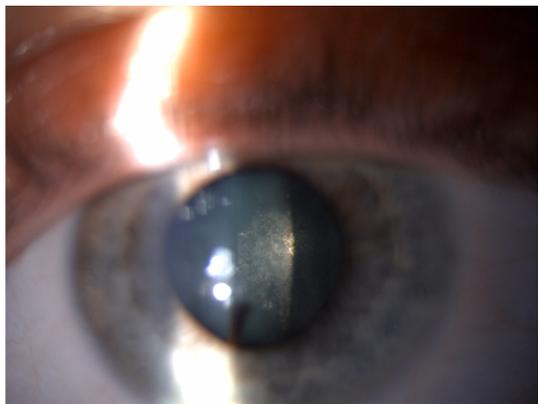


Figura 8. Catarata uveítica.

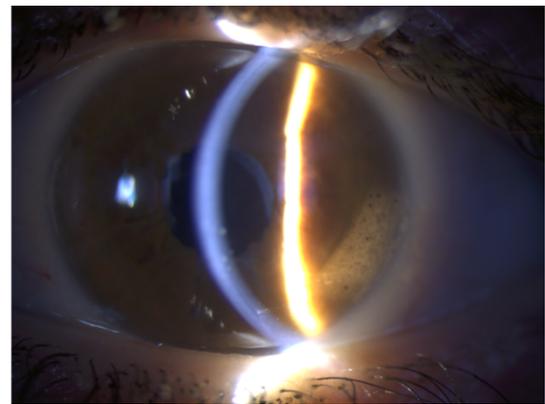


Figura 9. Queratopatía en banda.



Figura 10. Ptisis.

Las **uveítis intermedias** aisladas se asocian al desarrollo de miodesopsias por la celularidad vítreo y también a disminución de visión, ya sea por edema macular o por los propios flóculos inflamatorios.

En el caso de las uveítis intermedias los signos principales son la celularidad y la turbidez vítreo (o haze). En función del grado de turbidez se puede determinar el grado de vitritis.

GRADO VITRITIS	Hallazgos
0	Sin evidencia de haze vítreo
0.5	Leve turbidez
1	Leve turbidez que permite visualización detalles nervio óptico y vasos retinianos
2	Turbidez moderada de nervio óptico y vasos retinianos, pero aún visibles
3	Nervio óptico visible pero bordes muy borrosos, no se visualizan vasos retinianos
4	Opacidad densa impide visualización cabeza de nervio óptico

Tabla 6. Clasificación de la turbidez vítreo<sup>[95]</sup>.

Signos adicionales de inflamación incluyen a los “snowballs” (Figura 11), que consisten en acúmulos de células inflamatorias de forma redondeada, normalmente localizadas en el vítreo inferior y los “snowbanks” que se caracterizan por una placa de exudación sobre la pars plana. Otro signo que se podemos encontrar en ocasiones es la presencia de periflebitis.

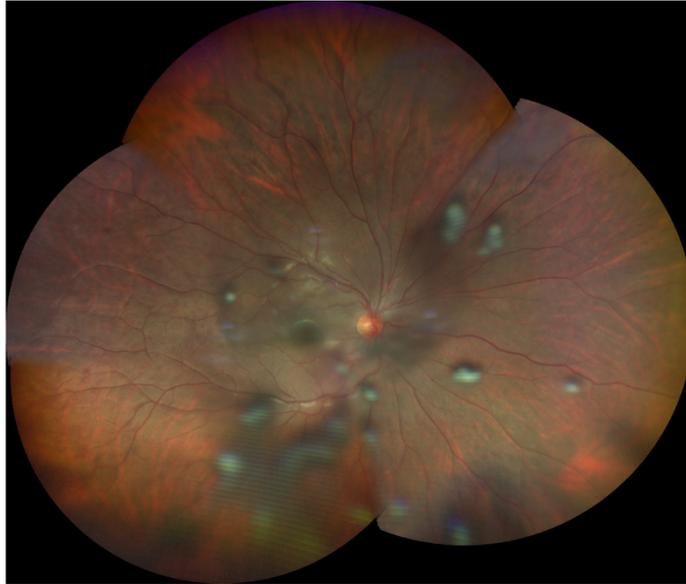


Figura 11. Snowballs en pars planitis.

Las uveítis intermedias crónicas pueden asociar: formación de membranas ciclíticas, desprendimiento del cuerpo ciliar e hipotonía.

Las **uveítis posteriores** pueden cursar con disminución de visión, midesopsais, fotopsias, escotomas o metamorfopsias. La inflamación en el segmento posterior es resultado de infiltración inflamatoria o infecciosa que resulta en un daño estructural de la coroides o de la retina. Los signos a nivel posterior pueden ser unifocales, multifocales o difusos. Estos incluyen:

- Infiltrados inflamatorios retinianos o coroideos.
- Envainamiento vascular de arterias y venas.
- Desprendimiento de retina exudativo, traccional o regmatógeno.
- Hipertrofia o atrofia de epitelio pigmentario retiniano.
- Edema o atrofia de nervio óptico.
- Fibrosis prerretiniana o subretiniana.
- Neovascularización retiniana o coroidea.

## 1.7. Diagnóstico

El diagnóstico de las uveítis pediátricas, y en particular de las uveítis no infecciosas, puede suponer todo un desafío. El enfoque diagnóstico se basa, además de en la exploración ocular, en la historia clínica y en la búsqueda de signos extraoculares: generales, respiratorios, articulares, cutáneos, digestivos y neurológicos. Requiere un enfoque multidisciplinar con colaboración estrecha entre oftalmólogos y reumatólogos pediátricos.

### 1.7.1. Historia clínica

En edad pediátrica, la anamnesis enfocada a nivel oftalmológico no sólo debe incluir, la clínica habitual que comentamos en el apartado anterior, si no que tendremos en cuenta otras presentaciones menos evidentes. Así, por ejemplo, deberemos interrogar por desalineamiento ocular en niños pequeños, sobre la interacción del niño con su entorno, si coge los objetos de forma adecuada o si se acerca mucho a las cosas.

### 1.7.2. Exploración oftalmológica

Es esencial la toma de agudeza visual corregida acorde a la edad el niño. Puede ser útil usar optotipos preverbales como E de Snellen, HOTV o LEA por debajo de los 4-5 años, en función de la colaboración del niño. También debemos considerar la oclusión del ojo que no estemos explorando con un parche por el riesgo de que el niño use el ojo contralateral durante la exploración.

El examen pupilar puede hacernos sospechar patología en el nervio óptico asociada si encontramos defecto pupilar aferente relativo. Durante el mismo las sinequias pupilares pueden ser evidentes a simple vista en algunos casos o simular anisocoria en otros.

El examen en lámpara de hendidura nos permite examinar el segmento anterior en detalle. Por tanto, nos permite: apreciar la localización y el grado de hiperemia, cuantificar el grado de inflamación en cámara anterior (Tabla 5) y determinar la presencia de complicaciones (como queratopatía en banda, catarata o sinequias).

También es fundamental la medida de la presión intraocular, ya que si esta se encuentra elevada de forma mantenida se asocia a un riesgo aumentado de pérdida de visión permanente por glaucoma. El tonómetro de aplanación de Goldmann es el gold standard pero su realización puede resultar complicada en niños. Por lo que existen diferentes tipos

de aparatos de mano comercializados que facilitan llevarla a cabo en edad pediátrica<sup>[96]</sup> (Tonopen, AccuPen, iCare, Pulsair Intellipuf y EasyTon).

La exploración del fondo de ojo bajo midriasis permite la visualización más detallada del polo posterior, así como determinar la presencia de celularidad y/o turbidez vítrea, edema de nervio óptico, patología vascular retiniana incluyendo vasculitis e inflamación a nivel de coroides/retina.

### 1.7.3. Pruebas complementarias oftalmológicas

#### 1.7.3.1. Tomografía de coherencia óptica (OCT)

La tomografía de coherencia óptica está basada en la interferometría de baja coherencia y aporta cortes tomográficos de alta resolución de la retina. Su realización precisa de cierta concentración mantenida durante un tiempo, por lo que puede ser impracticable a ciertas edades. Permite delimitar las distintas capas de la retina y realizar distintas mediciones relacionadas con ellas y la morfología del nervio óptico. La medición del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina es útil para monitorizar la progresión glaucomatosa y el edema de nervio óptico/papilitis. Se ha visto que un grosor de la capa de fibras nerviosa superior a 130  $\mu\text{m}$  muestra una alta sensibilidad y especificidad para papilitis en uveítis pediátrica<sup>[97]</sup>. Su prevalencia en uveítis pediátricas se sitúa cerca de un tercio de todas las uveítis pediátricas, sobre todo en casos de uveítis intermedias y panuveítis.

En la actualidad, la OCT supone una herramienta esencial para el diagnóstico y seguimiento del edema macular asociado a uveítis<sup>[98]</sup>, muy frecuente en pars planitis. También es capaz de detectar fluido subretiniano (Figura 12) o desprendimiento de la capa bacilar, muy característicos de la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada<sup>[99]</sup>, así como, aumentos del grosor coroideo subfoveal descrito en la enfermedad de Behçet<sup>[100]</sup>.

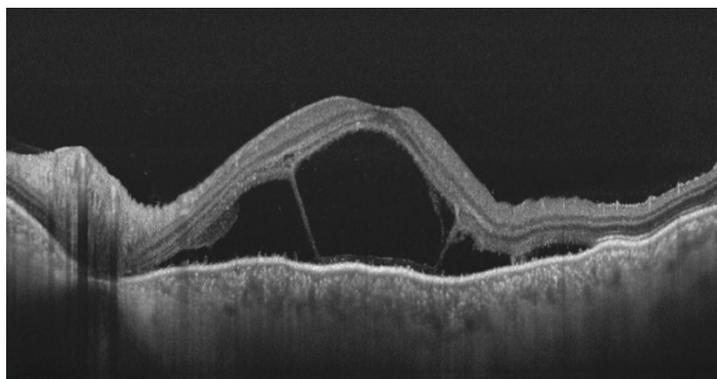


Figura 12. Fluido subretiniano y espacios quísticos intrarretinianos en Vogt-Koyanagi-Harada

Asimismo, en los últimos años ha ganado relevancia la angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A), que permite el estudio de la densidad vascular del plexo capilar superficial (PCS), plexo capilar profundo (PCP) y de la capa coriocapilar. El análisis cuantitativo de las mismas, ha mostrado una disminución significativa de la densidad del PCS y del PCP en pacientes pediátricos con uveítis, independientemente de la actividad inflamatoria de la enfermedad<sup>[101]</sup>. Estos hallazgos también se han descrito en pacientes con AIJ<sup>[102]</sup>. Además, en uveítis anteriores pediátricas activas, se ha descrito un aumento del grosor coroideo subfoveal en comparación con pacientes inactivos o controles, pero sin diferencias en el grosor macular central ni en la zona avascular foveal (ZAF)<sup>[101]</sup>. Por otro lado, la OCT-A puede detectar cambios en la microvasculatura en pacientes pediátricos con enfermedad de Behçet sin afectación ocular, en los que se observa un descenso de la densidad vascular en el PCP pero no en el PCS; no encontrando diferencias en la ZAF comparando con controles sanos<sup>[103]</sup>.

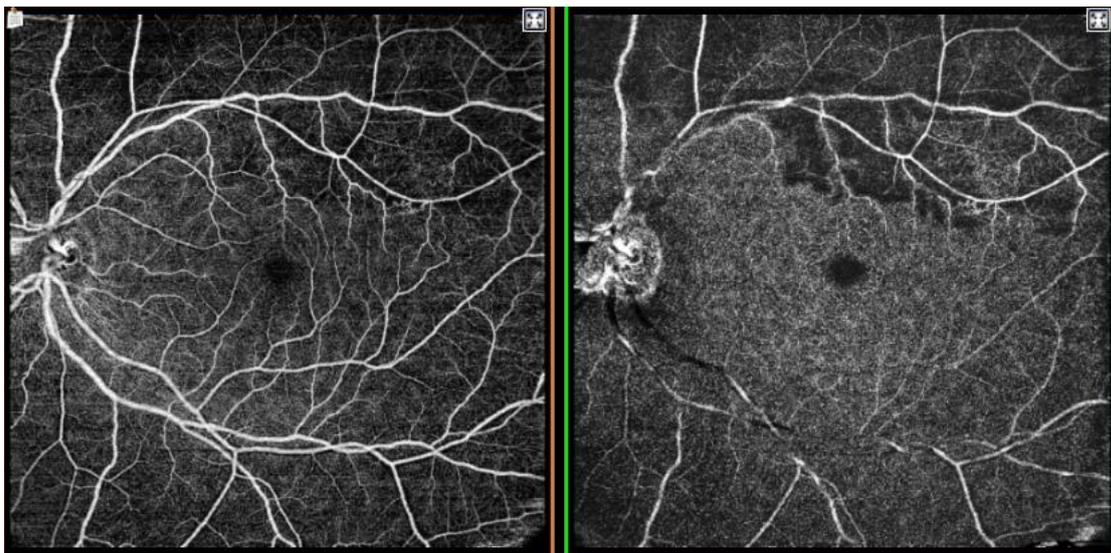


Figura 13. OCT-A demuestra hipoperfusión en PCP en paciente con lupus.

#### 1.7.3.2. Angiografía fluoresceínica y verde indocianina

La angiografía es una técnica que permite explorar la circulación retiniana y coroidea mediante el uso de un contraste. Tras ser excitado mediante una fuente de luz con cierta longitud de onda, emite en otra longitud de onda distinta. Es entonces, cuando las imágenes son capturadas por una cámara fundoscópica equipada con unos filtros que permiten el paso de esa determinada longitud de onda. Tras la inyección del contraste vía intravenosa, se toman fotografías seriadas. En función de la unión a proteínas del contraste se comportará

de distinta forma. De esta manera veremos hipofluorescencia en casos de efecto bloqueo o defectos de llenado e hiperfluorescencia en casos de fuga, tinción, acumulación o defectos de transmisión.

La angiografía fluoresceínica permite detectar vasculitis retinianas ocultas en pacientes pediátricos con uveítis intermedias, posteriores o panuveítis aparentemente quiescentes o inactivas durante la examinación clínica<sup>[104]</sup>. Además, ayuda a identificar neovascularización, edema macular quístico y edema de nervio óptico.

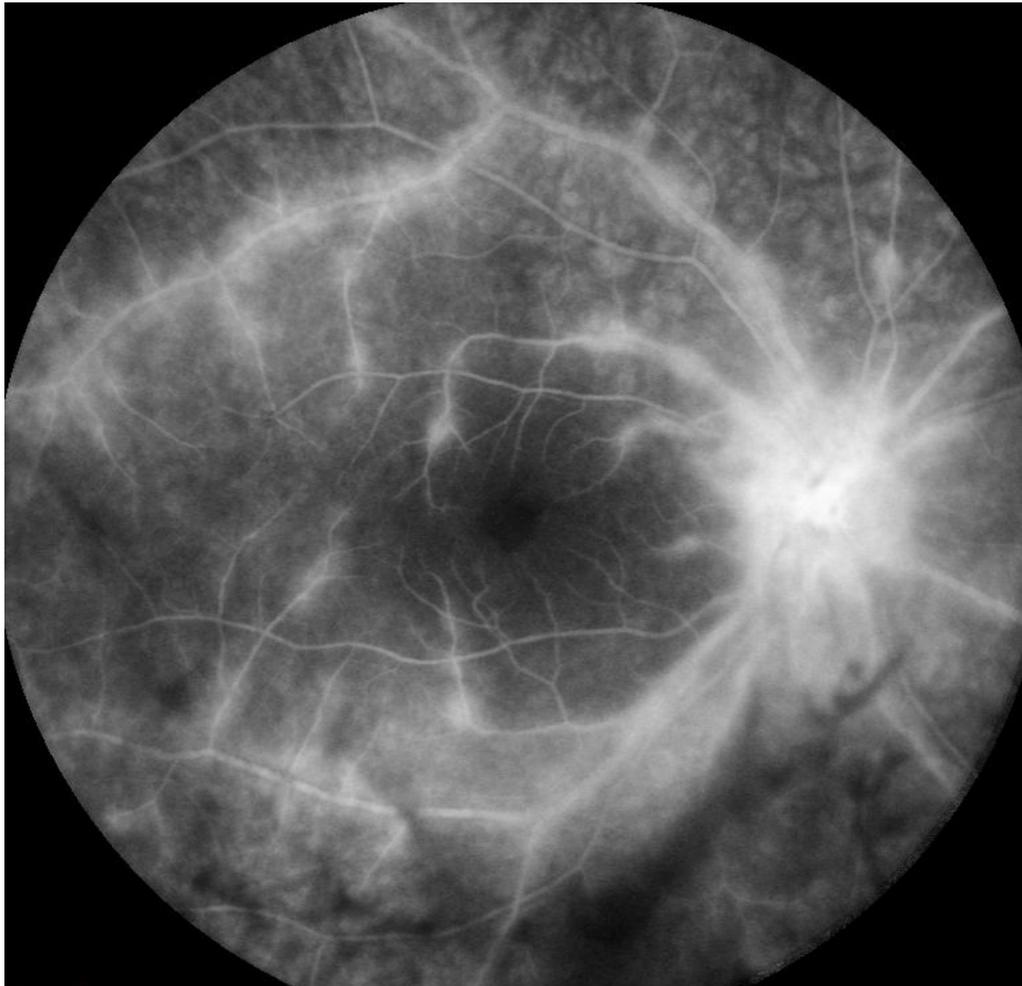


Figura 14. Vasculitis en paciente con enfermedad de Behçet.

La angiografía con verde indocianina es útil para evaluar la circulación coroidea, especialmente en uveítis posteriores y coroidopatías. Permite visualizar lesiones subclínicas en casos de actividad inflamatoria oculta y ayuda en el diagnóstico diferencial de distintos tipos de coroiditis.

### 1.7.3.3. Campimetría

La campimetría computarizada explora el campo visual mediante la exposición a la retina de luces con distintas sensibilidades tras las cuales el sujeto debe indicar su identificación, normalmente presionando un botón. Es una prueba que requiere de mucha atención y colaboración por lo que su realización no siempre es factible en niños, sobre todo en edades precoces.

## 1.8. Complicaciones

### 1.8.1. Queratopatía en banda

Consiste en el depósito de sales de calcio en la capa de Bowman corneal a nivel interpalpebral. Se desarrolla en procesos de inflamación crónica, aunque también está relacionado con cambios en el pH de la capa lagrimal. La queratopatía en banda se puede encontrar hasta 12-42%<sup>[105,106]</sup> de los pacientes con uveítis pediátrica, sobre todo en relación a AIJ y uveítis intermedias<sup>[84]</sup>.

### 1.8.2. Sinequias

Las sinequias anteriores periféricas y las sinequias posteriores son relativamente frecuentes en las uveítis pediátricas. Se encuentran en el 50% de los ojos, siendo menos frecuentes en las uveítis de inicio tardío<sup>[91]</sup>.

### 1.8.3. Catarata uveítica

Su etiología es multifactorial, entre sus causas se encuentran: la inflamación crónica/persistente/incontrolada, las sinequias posteriores y el tratamiento con corticoides, tanto tópicos como sistémicos<sup>[107]</sup>. Es por ello, que, en uveítis crónicas, se justifica el uso de terapia inmunomoduladora.

Es una de las principales causas de disminución de visión en niños con uveítis junto con el glaucoma y el edema macular crónico. Su prevalencia varía entre 20-64%<sup>[108]</sup>, desarrollándose hasta en el 35% de los niños con artritis idiopática juvenil (AIJ). Aumenta con la edad y la evolución de la enfermedad. Debido a ello, es frecuente su presencia hasta el 80% en edad adulta<sup>[109]</sup>. También es mayor en los grupos de pacientes con panuveítis, uveítis crónica

anterior o uveítis intermedia. No olvidemos tampoco que puede ser una causa potencial de ambliopía.

Sólo consideraremos la cirugía una vez que la inflamación se encuentre controlada por un periodo de tiempo prudencial (al menos 3 meses<sup>[110]</sup>). En estos casos, se prevé el uso perioperatorio de corticoides, tanto a nivel local como sistémico en un intento de mejorar el pronóstico de la cirugía<sup>[111]</sup>.

#### 1.8.4. Hipertensión ocular y Glaucoma

La hipertensión ocular se define como presión intraocular mayor a 21 mmHg y glaucoma cuando se asocia a lesiones en el nervio óptico.

El desarrollo de glaucoma también tiene su origen en la inflamación y en el uso de corticoterapia de forma prolongada. Se produce hasta en un 26-33% de los niños con uveítis.

No sólo deberemos tratar la inflamación, sino que además deberemos combinar con medicación antihipertensiva tópica, con el objetivo de disminuir la presión intraocular y prevenir el daño en el nervio óptico. En cuanto los fármacos hipotensores, debemos tener en cuenta que los agonistas adrenérgicos y los derivados de las prostaglandinas pueden aumentar la inflamación, por lo que no son de elección en pacientes con uveítis. Los niños intervenidos de catarata con implante de lente intraocular, parecen mostrar mayor refractariedad al tratamiento tópico antihipertensivo y una mayor necesidad de cirugía frente a los pacientes fáquicos<sup>[112]</sup>.

Tanto la cirugía filtrante como de derivación se han mostrado efectivas en el control tensional en ausencia de inflamación, siendo recomendable técnicas de derivación cuando la inflamación no está bajo control. Si bien los procedimientos de trabeculectomía pueden mostrar menor inflamación postoperatoria que los procedimientos de derivación en pacientes con uveítis pediátrica<sup>[113]</sup>.

#### 1.8.5. Hipotensión ocular

La hipotensión ocular, definida como una presión intraocular <6,5 mmHg, es una complicación rara pero potencialmente grave tanto para la función visual como para la estructura anatómica ocular. Se estima en un 9-15% de uveítis asociadas a AIJ<sup>[14,114]</sup> y en un 3% de todas las uveítis<sup>[84]</sup>. Siendo mayor su prevalencia con mayor tiempo de evolución.

Su principal causa se encuentra en la inflamación crónica a largo plazo, que puede causar membranas en el cuerpo ciliar con tracción secundaria del mismo y atrofia. Sumado a un aumento del flujo uveoescleral dependiente de prostaglandinas, puede terminar desarrollándose una hipotonía que a largo plazo evolucione a ptisis bulbi.

Su tratamiento incluye el uso de corticoides tópicos y sistémicos y cambios en la terapia inmunomoduladora o biológica. Pero todos ellos tienen un efecto limitado. También existe la opción de eliminar quirúrgicamente estas membranas vía pars plana en pacientes en los que aún no se ha desarrollado atrofia de los procesos ciliares. En caso de atrofia de los mismos, es preferible asociar aceite de silicona en un intento de evitar la ptisis bulbi<sup>[115]</sup>.

#### 1.8.6. Edema macular cistoide

Es una de las principales causas de disminución de visión en uveítis pediátrica. Consiste en la acumulación anormal de fluido en la retina y se produce por alteración de la barrera hematorretiniana, consecuencia de los efectos citotóxicos y vasogénicos de la inflamación crónica. Intervienen multitud de factores inflamatorios como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF),  $TNF\alpha$  o IL-1.

Aunque el diagnóstico se puede realizar clínicamente con la exploración de fondo de ojo, la tomografía de coherencia óptica (OCT) es actualmente la técnica “gold standard” para su diagnóstico y seguimiento.

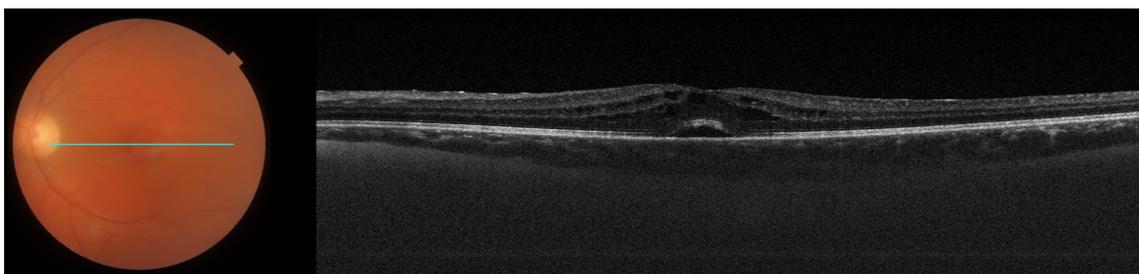


Figura 15. Edema macular inflamatorio.

El impacto sobre la agudeza visual va acorde con la severidad y la evolución del edema macular. Se asocia con más frecuencia a uveítis intermedia (25-70%), posterior (19-34%) y panuveítis (18-66%)<sup>[98,116,117]</sup>. Es infrecuente su desarrollo en uveítis anteriores (9-28%), excepto en pacientes con uveítis relacionada con AIJ, en los que puede aparecer hasta en el 60% de los casos<sup>[117]</sup> con la evolución de la enfermedad.

El enfoque terapéutico se basa en el tratamiento etiológico y en el control de la inflamación. Incluye el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tópicos y sistémicos; corticoides tópicos, perioculares, intravítreos y sistémicos; además del uso de fármacos inmunomodulares y biológicos.

El pronóstico depende en muchos casos de la etiología de la uveítis. En uveítis no infecciosas el tratamiento temprano e intensivo permite resultados favorables en cuanto a la resolución del edema macular y a la mejoría de agudeza visual<sup>[118]</sup>.

#### 1.8.7. Retinosquisis

La retinosquisis es una complicación poco común descrita en varias series relativas a pars planitis. Su etiología no está clara, hay hipótesis que defienden un origen vascular<sup>[119]</sup> y otras que abogan por un mecanismo traccional<sup>[120]</sup>. No hay estudios diseñados para su prevalencia pero según las series consultadas podría variar 4-13%<sup>[39,119]</sup> de los pacientes con uveítis intermedia. Es típicamente bilateral, inferior y adyacente a “snowbanks”. En la mayoría de casos permanecen estables sin necesidad de tratamiento quirúrgico o láser.



Figura 16. Retinosquisis en pars planitis.

### 1.8.8. Membrana epirretiniana (MER)

Las membranas epirretinianas son una complicación rara en edad pediátrica, se estiman en 1 cada 21.000 personas <19 años<sup>[121]</sup> siendo más frecuente de causa traumática en este rango de edad. Las uveítis son responsables de 20% de las mismas<sup>[121]</sup> y dentro de estas, más frecuentemente las uveítis posteriores. A pesar de no encontrar evidencia relativa a resultados quirúrgicos de MER en uveítis pediátrica, en MER idiopáticas la cirugía es efectiva mejorando la agudeza visual media postquirúrgica, situándose entre 20/50 y 20/30 Snellen<sup>[122,123]</sup>, aunque con una tasa relativamente alta de recurrencia: entre 12,5% y 23%<sup>[122,123]</sup>. En adultos con MER secundarias a uveítis, la cirugía puede mejorar o estabilizar la agudeza visual en pacientes con tracción macular, pero en ausencia de ella, los resultados de agudeza visual son variable e impredecibles<sup>[124]</sup>, oscilando 0.6 logMAR<sup>[125]</sup> y 0.76 logMAR<sup>[124]</sup>. Dependiendo en gran medida del daño macular previo. La tasa de recurrencia es variable de 12,5% a 27%<sup>[125]</sup>. En la mayoría de casos no se requiere escalar la terapia inmunomoduladora en el postoperatorio y el control inflamatorio prequirúrgico parece ser un factor determinante para obtener mejores resultados quirúrgicos y menores tasas de recurrencia<sup>[125]</sup>.

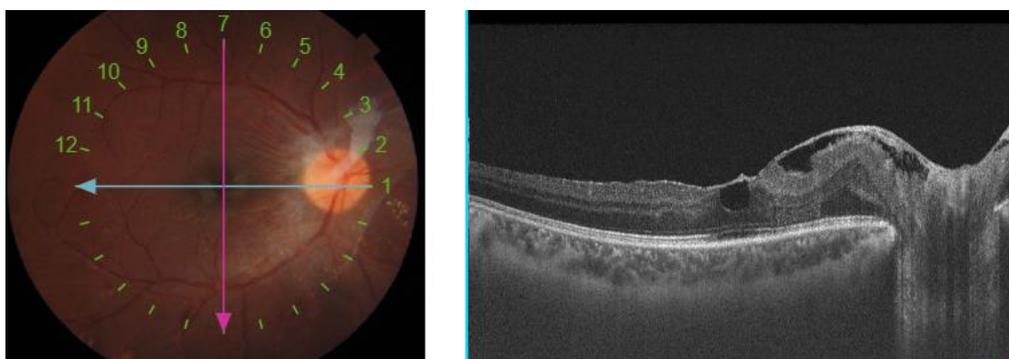


Figura 17. Membrana epirretiniana inflamatoria. Fondo de imagen y OCT.

## 1.9. Tratamiento.

El objetivo del tratamiento es parar la inflamación activa y disminuir el riesgo de complicaciones. Si la causa es infecciosa, habrá que tratarla independientemente del uso de tratamiento antiinflamatorio.

En la actualidad, a pesar de los ensayos clínicos recientes y los que se encuentran en marcha, el tratamiento de la uveítis infecciosa está basada en opiniones de expertos y algoritmos

propuestos por paneles multidisciplinares. Un enfoque multidisciplinar entre en el reumatólogo pediátrico y un especialista en uveítis es clave para el manejo de estos pacientes. Aunque los corticoesteroides siguen siendo un pilar importante de la primera línea de tratamiento en las uveítis agudas, el principal objetivo a largo plazo es la remisión libre de corticoesteroides con fármacos inmunomoduladores.

El enfoque actual contempla la escalada desde fármacos menos potentes con mejor perfil de seguridad a otros más potentes con mayor riesgo de potenciales efectos adversos en función de la respuesta. El uso de fármacos inmunomoduladores requiere un seguimiento estrecho y monitorización de efectos adversos con analíticas seriadas.

### 1.9.1. Corticoesteroides

Los corticoesteroides son fármacos con propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras que actúan a través de múltiples vías de acción. Una de las principales es a través de la unión con el receptor de glucocorticoides (GR) situado intracelularmente que regula la transcripción de genes relacionados con proteínas antiinflamatorias o reprimiendo la acción factores de transcripción proinflamatorios<sup>[126]</sup>.

La primera línea de tratamiento en las uveítis anteriores pediátricas a menudo son los corticoesteroides tópicos. Los más usados son el acetato de prednisolona 1% (presenta mayor penetrancia corneal) y la dexametasona 0.1% (presenta mayor potencia). Otros corticoides tópicos disponibles son el difludprenato 0.05% (potencia superior a prednisolona y alta penetrancia, pero con mayor riesgo de hipertensión ocular) , loteprednol etabonato 0.5% y la fluorometolona 0.1% (menos riesgo de hipertensión ocular)<sup>[127]</sup>. La dosis varía acorde al grado de inflamación. Las principales potenciales complicaciones de la vía tópica son el aumento de presión intraocular/glaucoma, el desarrollo de cataratas y la toxicidad de la superficie ocular.

Los corticoesteroides sistémicos y locales (perioculares o intraoculares) suelen reservarse para uveítis intermedias, posteriores, panuveítis o casos resistentes.

Los corticoides perioculares (generalmente acetato de triamcinolona 40mg/mL) se inyectan transeptal o en el espacio subtenon, con el objetivo de aumentar la concentración de medicación a nivel ocular y evitar los efectos adversos sistémicos.

Los corticoides intravítreos son especialmente útiles en uveítis no infecciosas que afectan al polo posterior, pacientes que no toleran los efectos adversos de terapia inmunomoduladora,

inflamación severa que amenaza la visión o tratamiento del edema macular a corto plazo antes de que surta efecto la terapia inmunomoduladora<sup>[127]</sup>. Actualmente están aprobados para su uso en uveítis no infecciosas los implantes de acetónido de fluocinolona 0.59 mg, acetónido de fluocinolona 0.18 mg y de dexametasona 0.7 mg. Según un metaanálisis reciente<sup>[128]</sup>, los implantes de corticosteroides pueden reducir el riesgo de recurrencia de uveítis en un 60% frente a placebo y un 54% frente al tratamiento sistémico de referencia. Mejorar la agudeza visual (diferencia media 0.22 logMAR) frente a placebo, aunque sin diferencias frente al tratamiento sistémico de referencia. Así como mejorar la puntuación en escalas de calidad de vida. En lo referente a las complicaciones el metaanálisis<sup>[128]</sup> expone que:

- Frente a placebo: aumentan el riesgo de formación de cataratas (aunque no está claro que favorezcan su progresión), aumentan la PIO (pero sin diferencias en la necesidad de cirugía de glaucoma) y no hay mayor riesgo de endoftalmitis o desgarro de retina.
- Frente a terapia sistémica de referencia: sí que parece haber mayor riesgo de progresión de catarata, elevación de PIO, necesidad de cirugía para disminuir la PIO, pero no de endoftalmitis o desgarro de retina. Si bien, hay que tener en cuenta que la evidencia de la mayoría de las conclusiones anteriores es de baja certeza.

Los corticoides sistémicos son útiles controlando rápidamente los brotes de inflamación aguda. Los más usados son la prednisona vía oral a dosis de 1-1.5mg/kg/día con disminución progresiva tras el control de la inflamación y la metilprednisolona vía intravenosa 1000 mg/día durante 3 días (normalmente en casos de amenaza grave de la visión y/o afectación del sistema nervioso central, como en VKH)<sup>[129]</sup>. Estudios realizados en uveítis sarcoidosa señalan que la terapia con corticosteroides vía oral se asocia con una reducción del 93% en la probabilidad de discapacidad visual<sup>[130]</sup>. Deben evitarse los corticoides sistémicos a largo plazo, pero en caso de necesitarlo, deben usarse a la mínima dosis eficaz y asociados a inmunosupresor.

Sus efectos adversos más frecuentes en niños incluyen ganancia de peso, desarrollo de características Cushingoides y retraso en el crecimiento. Además de hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertensión, arteriosclerosis, osteoporosis y sin olvidar el potencial desarrollo de infecciones en tratamientos prolongados (8.7%) que pueden llegar a ser mortales<sup>[131]</sup>. Por todo ello, el uso de inmunosupresores en niños es mucho más precoz que en adultos.

### 1.9.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

No son de elección para el tratamiento de las uveítis. Están indicados para el tratamiento de la espondiloartopatías seronegativas asociadas a uveítis.

### 1.9.3. Terapia inmunomoduladora

La terapia inmunomoduladora ahorradora de corticoides es el siguiente paso en la escalada para reducir el uso de corticoesteroides o cuando estos no surten efecto. Dentro de este grupo se incluyen antimetabolitos como metotrexato, micofenolato mofetilo o azatioprina e inhibidores de células T como la ciclosporina o tacrolimus.

#### 1.9.3.1. Metotrexato

El metotrexato es un análogo estructural del folato que funciona como un antimetabolito inhibiendo competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa. Por tanto, disminuye la replicación celular necesaria en la respuesta inmune de linfocitos B y T. La dosis recomendada es de 10 a 15mg/m<sup>2</sup> semanal de forma oral o subcutánea en función de la dosis y la tolerancia<sup>[132]</sup>. Su efecto terapéutico se alcanza entre las 6 y 10 semanas. Los efectos adversos más frecuentes incluyen la toxicidad hepática, renal y gastrointestinal. Debe ser suplementado con ácido fólico para disminuir el riesgo de efectos adversos.

Un meta-análisis<sup>[133]</sup> estimó la probabilidad de mejora de la inflamación intraocular en niños afectados por uveítis crónica autoinmune en un 73%, definiendo esta como la disminución de la actividad bajo criterios SUN; la mayoría de estudios incluidos en el meta-análisis versaban sobre AIJ. Existen múltiples series<sup>[134,135]</sup> que analizan el uso de metotrexato en el tratamiento de AIJ, con remisiones entre 50-84% y seguimiento mínimo de 3 años.

Un gran estudio multicéntrico<sup>[136]</sup> (incluido dentro del estudio de cohorte SITE, Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases), con una cohorte de 384 pacientes adultos y pediátricos en tratamiento con metotrexato en monoterapia, encontró una tasa de remisión al año mayor en uveítis anteriores e intermedias que en posteriores/panuveítis: 67,2% (uveítis anteriores), 74,9% (uveítis intermedia) y 52,1% (uveítis posteriores o panuveítis). Así como que, los niños solían responder peor a metotrexato comparándolos con adultos. Hay otros estudios<sup>[137]</sup> que apuntan en dirección contraria, con menor dosis necesaria de metotrexato y mejor respuesta en uveítis posteriores y panuveítis. Lo atribuyen, entre otros factores, al mayor lapso de tiempo entre el inicio de uveítis y el inicio del tratamiento con metotrexato

en uveítis anteriores. Siendo, la mayor duración de una uveítis anterior crónica, un factor asociado a fracaso en alcanzar la remisión.

#### 1.9.3.2. Micofenolato mofetilo

El micofenolato bloquea la síntesis de nucleótidos inhibiendo la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa y consecuentemente la proliferación de linfocitos B y T. También dentro de la cohorte multicéntrica SITE, se analizó una cohorte de 236 pacientes que recibieron micofenolato en monoterapia<sup>[138]</sup>, reportando una tasa de control de la inflamación al año de 72% (uveítis anteriores), 77% (uveítis intermedias) y 71% (uveítis posteriores o panuveítis). Respecto al uso de micofenolato en niños, la mayor cohorte a nivel infantil<sup>[139]</sup> es de 17 niños con uveítis crónica no infecciosa. En esta, el 88% de los pacientes conseguían el efecto ahorrador de corticoides y el 24% se mantuvieron en remisión durante todo el tratamiento. Es menos efectivo en el control de artritis frente otros agentes y también parece ser inferior en la uveítis asociada a AIJ<sup>[140]</sup>.

Los efectos adversos más frecuente son las alteraciones gastrointestinales aunque también pueden producir depresión de la médula ósea<sup>[129]</sup>.

#### 1.9.3.3. Azatioprina

Es un análogo competitivo del nucleósido purina que interfiere en la síntesis de ribonucleótidos. En el estudio SITE<sup>[141]</sup> incluyó una cohorte de 209 pacientes que recibieron azatioprina en monoterapia reportando una tasa de control de inflamación al año de 34,6% (uveítis anteriores), 89,8% (uveítis intermedia) y 59,7% (uveítis posterior o panuveítis). Muestra una efectividad moderada<sup>[142]</sup> en población pediátrica con AIJ, tanto en monoterapia (61.5%) como asociado a otros inmunosupresores (66.7%). No es un fármaco de uso rutinario en niños debido a la disponibilidad de otras antimetabolitos con menos efectos adversos sobre todo a nivel gastrointestinal.

#### 1.9.3.4. Ciclosporina y Tacrolimus

Son inhibidores de la calcineurina, responsable de activar a la interleucina-2. Tienen un potente efecto inmunosupresor sobre linfocitos T. Dentro del estudio SITE se analizó una cohorte de 373 pacientes que recibieron ciclosporina en monoterapia<sup>[143]</sup> con tasas de control

de la inflamación al año de 54,3% (uveítis anterior), 51,8% (uveítis intermedia) y 51,7% (uveítis posterior/panuveítis). La mayoría de los estudios en uveítis infantil hacen referencia al de ciclosporina en AIJ<sup>[144]</sup>. Es poco efectiva en monoterapia (24%), aunque su eficacia se incrementa al asociarla con otros inmunosupresores como metotrexato, azatioprina,... (48.6%). Los potenciales efectos adversos a nivel sistémico incluyen nefrotoxicidad, hipertensión, hepatotoxicidad hipercolesterolemia e hirsutismo. Por todo lo anterior es un fármaco de uso infrecuente en uveítis pediátrica.

No hay estudios respecto al uso de tacrolimus en uveítis pediátrica. Se realizó un ensayo<sup>[145]</sup> comparando ciclosporina frente a tacrolimus en uveítis posteriores no infecciosas, con eficacia similar y mejor perfil de seguridad del tacrolimus a corto plazo.

#### 1.9.4. Biológicos / Modificadores de respuesta biológica

Los modificadores de respuesta biológica son el siguiente peldaño en el tratamiento de las uveítis no infecciosas tras los fármacos inmunomodulares convencionales. Estos fármacos bloquean dianas para moléculas del sistema inmune que juegan un papel en los procesos inflamatorios oculares. Es importante descartar infecciones como la tuberculosis o las hepatitis virales antes de usarlos.

##### 1.9.4.1. Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )

El factor de necrosis tumoral alfa es una citoquina proinflamatoria secretada por los linfocitos T, monocitos y macrófagos que desencadena una cascada tras la cual se producen más citoquinas proinflamatorias.

Actualmente disponemos de 5 fármacos anti TNF- $\alpha$ : Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab y Certolizumab.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-ratón contra TNF- $\alpha$ . Aunque su uso no está aprobado para AIJ, existen múltiples estudios tanto prospectivos como retrospectivos que avalan la efectividad del Infliximab en AIJ y en uveítis crónica pediátrica<sup>[146-148]</sup>. Su eficacia parece disminuir con el tiempo. Existe correlación entre una mayor probabilidad de recaída una vez alcanzada la remisión y la duración del tratamiento<sup>[149]</sup>.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra TNF- $\alpha$ . Es el único biológico aprobado para el tratamiento de la uveítis no infecciosa por FDA (administración de

alimentos y medicamentos de Estados Unidos). Los ensayos clínicos VISUAL mostraron eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes adultos con uveítis no infecciosa: el 66% de los pacientes con uveítis activa al inicio del tratamiento con Adalimumab y 74% de los pacientes con uveítis inactiva permanecían en remisión a las 78 semanas<sup>[150]</sup>. En cuanto a su uso en niños, el ensayo clínico controlado SYCAMORE, mostró una reducción del 75% del riesgo de fracaso terapéutico en el grupo de Adalimumab en pacientes con uveítis asociada a AIJ en tratamiento con Metotrexato<sup>[151]</sup>.

Entre los posibles efectos adversos de estos fármacos se incluyen una mayor susceptibilidad a las infecciones, reactivación de tuberculosis o histoplasmosis, malignidad y desarrollo de síndrome lupus-like.

Etanercept es una proteína de fusión del receptor de TNF y el dominio Fc de inmunoglobulina que bloquea el TNF uniéndose a él. Su alta tasa de recurrencia de uveítis frente a infliximab o adalimumab lo convierten en un fármaco ineficaz para el tratamiento de las uveítis no infecciosas<sup>[152]</sup>. Siendo recomendable cambiar de fármaco en pacientes que previamente toman Etanercept por otras indicaciones y desarrollan uveítis o alguna enfermedad inflamatoria ocular<sup>[152]</sup>.

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra TNF- $\alpha$  de nueva generación. Se ha mostrado eficaz en pacientes con AIJ en los que Adalimumab muestra pérdida de respuesta<sup>[153]</sup> además de en casos refractario<sup>[154,155]</sup>, con una eficacia del 82-92% en pacientes tratados previamente con Infliximab/Adalimumab<sup>[155,156]</sup>. Sin embargo, algunos autores señalan que podría no ser la mejor opción cuando no se produce respuesta primaria a fármacos anti-TNF, en los que recomiendan valorar fármacos con otra vía de acción<sup>[153]</sup>. El perfil de seguridad es bueno con baja tasa de efectos adversos en los estudios consultados sobre uveítis; en ensayos clínicos para otras patologías, el perfil de seguridad parece similar a otros anti-TNF<sup>[155,157]</sup>.

Certolizumab pegol está formado por el fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra TNF- $\alpha$ . También ha mostrado altas tasas de remisión en uveítis secundarias a enfermedades inflamatorias sistémicas (71-95%)<sup>[158,159]</sup>, incluso en pacientes refractarios a otros tratamientos. Igualmente el perfil de seguridad es favorable, a excepción de un mayor desarrollo de infecciones<sup>[160]</sup>.

La mayoría de evidencia de estos 2 últimos fármacos anti-TNF en uveítis no infecciosa hacen referencia a pequeñas series retrospectivas de casos, por lo que son necesarios más estudios comparativos y prospectivos de para confirmar su efectividad en uveítis no infecciosa.

#### 1.9.4.2. AntiCD 80/86 (Abatacept)

Abatacept es una proteína de fusión que se une a CD80/CD86 en la presentación antigénica, previniendo la activación de linfocitos T. Los resultados en uveítis son contradictorios, encontramos pequeñas series de casos aislados que sugieren buena respuesta en pacientes pediátricos con uveítis asociada a AIJ refractarios a anti TNF<sup>[161,162]</sup>. Posteriormente, en este sentido, se publicó un estudio multicéntrico de 35 pacientes con uveítis severa asociada a AIJ<sup>[163]</sup> que evidencia un 54,8% de remisión clínica de la uveítis bajo medicación al año cuando Abatacept es usado como primera línea y 52,9% cuando es usado como segunda línea. En cambio, en otro estudio multicéntrico de 21 pacientes<sup>[164]</sup>, Abatacept sólo lograba mantener una respuesta sostenida en <15% de los pacientes. Este último estudio presentaba mayor porcentaje de complicaciones a nivel basal y se habían usado varias líneas de tratamiento previamente al uso de Abatacept. Por otro lado, un pequeño estudio de 18 pacientes monocéntrico<sup>[165]</sup> parece sugerir una mayor eficacia de Tocilizumab frente a Abatacept en niños con uveítis crónica (incluían 83,3% de pacientes con AIJ, 11,1% de pacientes con uveítis idiopática y 5,6% pacientes con enfermedad de Behçet). Los efectos adversos incluyen mayor susceptibilidad a infecciones, síntomas gastrointestinales y bajo riesgo de malignidad.

#### 1.9.4.3 Anti-IL6 (Tocilizumab)

Tocilizumab es un anticuerpo humanizado anti receptor IL-6 que actúa bloqueando la activación de linfocitos T. Se ha mostrado eficaz en el tratamiento de uveítis asociada a AIJ<sup>[166]</sup>. Un ensayo fase 2 de 22 pacientes con uveítis asociada a AIJ refractaria a metotrexato y anti-TNF<sup>[167]</sup> describe una tasa de respuesta del 34% a 12 semanas. Por otra parte, un estudio multicéntrico de 25 pacientes con uveítis asociada AIJ refractaria a múltiples tratamientos inmunosupresores y biológicos, mostró mejoría de la uveítis en 68% de los pacientes a 3 meses y una tasa de remisión completa al año del 76%<sup>[168]</sup>. Respecto a otros tipos de uveítis no infecciosas, encontramos una serie de 7 niños con uveítis intermedia idiopática y panuveítis<sup>[169]</sup>, que expone una mejoría significativa de la actividad inflamatoria y del edema macular en todos ellos. En adultos, son múltiples los estudios que muestran eficacia de Tocilizumab en el tratamiento del edema macular quístico asociado a uveítis no infecciosa, con mejoría significativas del grosor macular medido mediante OCT<sup>[170,171]</sup>.

#### 1.9.4.4. Anti-CD 20 (Rituximab)

Rituximab es un anticuerpo quimérico contra CD-20, receptor expresado en linfocitos B y que ,por tanto, induce su apoptosis. Hay series de casos<sup>[172]</sup> que muestran efectividad en AIJ severa asociada a uveítis refractaria a otros tratamientos. Sus potenciales efectos adversos incluyen neutropenia, hipogammaglobulinemia, fallo cardiaco y de forma muy poco frecuente, leucoencefalopatía multifocal progresiva.

#### 1.9.4.4. Inhibidores JAK quinasa

Los inhibidores de la JAK quinasa o “Jakinibs” actúan sobre varios receptores de la familia de las quinasas Jano (JAK 1,2,3 y TYK2). Esta vía de señalización está implicada en la transcripción de múltiples citocinas proinflamatorias que tienen relación con diversas enfermedades inmunomediadas. Hay disponibles múltiples fármacos en función de los receptores a los que bloquean. Respecto a su uso en uveítis pediátrica, encontramos una serie de casos de 4 pacientes con uveítis asociadas a AIJ refractarias<sup>[173]</sup> que fueron tratados con Tofacitinib y Baricitinib, todos mostraron buena respuesta ocular, no así a nivel articular. En la actualidad, se encuentra en desarrollo un ensayo clínico fase 3 (JUVE-BRIGHT)<sup>[174]</sup> para valorar la eficacia y seguridad de Baricitinib en uveítis asociadas a AIJ. En otro tipo de uveítis, una serie de 3 casos con síndrome de Blau refractarios a otros tratamientos<sup>[175]</sup>, mostraron buena respuesta tanto de la uveítis como a nivel sistémico con Tofacitinib.

### 1.10. Pronóstico

En cuanto al pronóstico visual en uveítis pediátricas no infecciosas, varios estudios en los últimos años han demostrado una mejora en la tasa de complicaciones oculares y discapacidad visual<sup>[79,80,176]</sup> en comparación con publicaciones más antiguas.

Se atribuye, por un lado, a las nuevas terapias biológicas que son capaces de controlar la inflamación refractaria a terapia inmunosupresora convencional. En las series consultadas, el uso de fármacos biológicos oscila en 34-47%<sup>[79,80]</sup> siendo mayor en uveítis asociada a AIJ que en uveítis idiopáticas.

Por otro lado, probablemente también contribuye la evolución de la práctica clínica, con mejoras en el screening de uveítis asociada a AIJ y el establecimiento de protocolos de tratamiento y seguimiento que suponen un tratamiento más temprano y una monitorización

más estrecha. Además, el surgimiento de unidades de uveítis pediátricas multidisciplinarias con valoración de reumatología pediátrica y oftalmología especializada en uveítis han sido muy beneficioso para el manejo complejo de estos niños. Permiten el uso más temprano de tratamiento sistémicos que son controlados por el reumatólogo, dada su mayor experiencia en el uso de estos.

Un ejemplo de estos protocolos que surgen del consenso de paneles de expertos, y el más extendido en nuestro medio, es el publicado por Bou et al<sup>[177]</sup>:

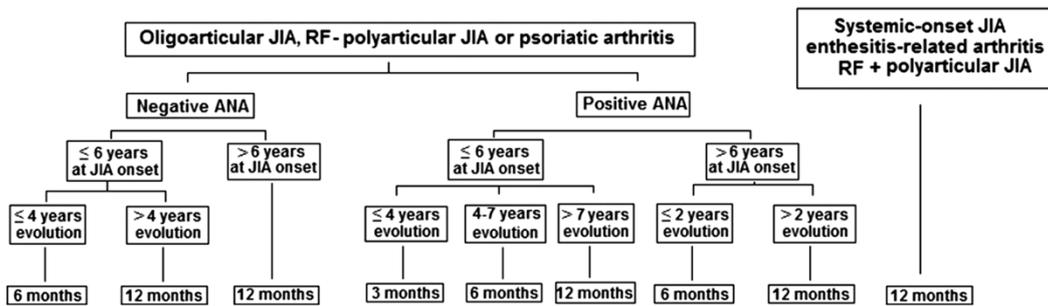


Figura 18. Frecuencia de seguimiento en función del riesgo de uveítis<sup>[177]</sup>

El protocolo de seguimiento propuesto se establece en función de la estratificación del riesgo de uveítis, realizando reevaluación periódica: cada 3 meses las uveítis de alto riesgo, 6 meses de las de riesgo intermedio y anual en las de bajo riesgo.

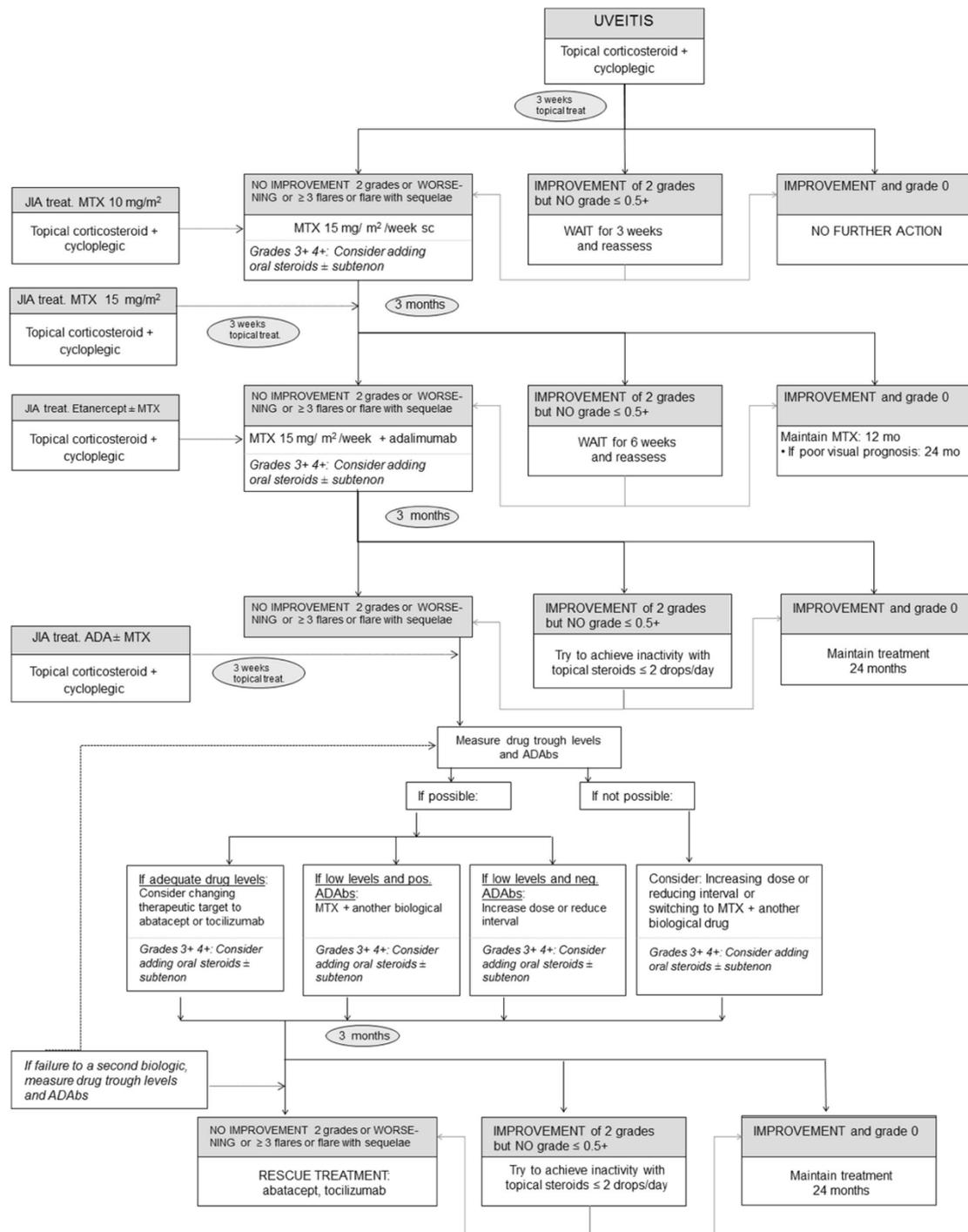


Figura 19. Algoritmo de tratamiento de pacientes con uveítis asociada a AIJ.<sup>[177]</sup>

El algoritmo de tratamiento está organizado en un régimen terapéutico escalonado de 5 niveles ajustado a la gravedad y respuesta al tratamiento de cada paciente: corticoides tópicos (nivel I), Metotrexato (nivel II), Adalimumab (nivel III), Infiximab (nivel IV) y terapia de rescate (nivel V). El objetivo es alcanzar y mantener la remisión de la uveítis y minimizar los efectos secundarios de los tratamientos.

En lo relativo al pronóstico de las uveítis asociadas a enfermedades sistémicas y uveítis idiopáticas; Cann et al.<sup>[79]</sup> no encuentran diferencias significativas a nivel de discapacidad visual, entre uveítis asociada a AIJ y uveítis idiopática/pars planitis, ni tampoco grandes diferencias en la tasa de complicaciones, que son sólo significativas en la tasa de glaucoma y edema macular. Kouwenberg et al.<sup>[80]</sup>, por el contrario, si encuentran peor pronóstico visual en pacientes con uveítis idiopática frente a AIJ, así como una mayor tasa de necesidad de cirugía de catarata. En cualquier caso, ambos ponen de manifiesto la mejoría de los resultados visuales y de tasa de complicaciones respecto a publicaciones anteriores.

## 2. Justificación del estudio

El manejo de uveítis asociadas a AIJ ha evolucionado de una forma notable en los últimos años debido al desarrollo de protocolos de diagnóstico/seguimiento y a la expansión del uso de tratamientos biológicos. Nos planteamos si la instauración de estos protocolos guardan relación con una mejora en los resultados y por tanto del pronóstico de uveítis asociada a AIJ en comparación con estudios más antiguos<sup>[151,178]</sup>.

Hasta la fecha actual, no encontramos grandes series de uveítis pediátrica publicadas en España. Nos parece relevante conocer las características clínico-epidemiológicas y poner de manifiesto la práctica clínica real de la forma de afrontar las uveítis no infecciosas dentro de unidades multidisciplinarias en nuestro país. Así como compararlas con las series publicadas en otros países de dentro y fuera de nuestro entorno.

Las uveítis no clasificadas y las pars planitis son patologías menos frecuentes que AIJ, por lo que hay menos evidencia y su tratamiento está menos protocolizado. Pretendemos comparar los resultados en función de agudeza visual y complicaciones de: uveítis asociadas a AIJ, uveítis no clasificadas y pars planitis y así poner de manifiesto diferencias pronósticas. Igualmente tratamos de contrastar las diferencias en el tratamiento de estos grupos.

### **3. Hipótesis**

El manejo multidisciplinar de los pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ), junto con el cumplimiento estricto de los protocolos de estudio específicos para esta enfermedad, ha permitido mejorar los resultados visuales y reducir la tasa de complicaciones en comparación con la uveítis no clasificada (UNC) y la pars planitis (PP).

-

## 4. Objetivos

### 4.1. Objetivo general

- Evaluar el impacto del manejo multidisciplinar y del cumplimiento estricto de los protocolos de tratamiento en los resultados visuales y la tasa de complicaciones en pacientes con uveítis asociada a AIJ en comparación con aquellos con uveítis no clasificada y pars planitis.

### 4.2.2. Objetivos específicos

#### 1. Describir las características clínicas y epidemiológicas:

- Determinar las características clínicas (síntomas, duración, severidad) y epidemiológicas (edad, sexo, comorbilidades) de los pacientes con uveítis pediátrica no infecciosa y en los tres grupos de estudio.
- Comparar estas características para identificar posibles diferencias que puedan influir en los resultados del tratamiento y las complicaciones.

#### 2. Comparar los resultados visuales:

- Medir y comparar la agudeza visual inicial y final en pacientes con uveítis pediátrica no infecciosas.
- Comparar los 3 grupos de estudio (uveítis asociada a AIJ, uveítis no clasificada y pars planitis) en términos de resultados visuales.

#### 3. Analizar la tasa de complicaciones:

- Determinar y comparar la incidencia de complicaciones oculares en pacientes con uveítis asociada a AIJ, uveítis no clasificada y pars planitis.
- Estudiar el riesgo de disminución de visión en función de las complicaciones tanto al diagnóstico como al finalizar.

#### 4. Identificar factores de riesgo para complicaciones:

- Determinar los factores de riesgo asociados a una mayor tasa de complicaciones en pacientes con uveítis, incluyendo variables demográficas, clínicas y de tratamiento.
- Analizar si estos factores de riesgo difieren entre los pacientes con uveítis asociada a AIJ, uveítis no clasificada y pars planitis.

## 5. Material y Métodos

### 5.1 Diseño del estudio

#### 5.1.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo de una cohorte retrospectiva de pacientes con uveítis no infecciosa en edad pediátrica con debut antes de los 16 años, provenientes del registro nacional de uveítis no infecciosa pediátrica.

#### 5.1.2. Ámbito de estudio

En el registro han participado 21 equipos multidisciplinares compuestos al menos por un reumatólogo pediátrico y un oftalmólogo de los siguientes hospitales:

1. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 60 pacientes
2. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. 103 pacientes.
3. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. 69 pacientes.
4. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. 50 pacientes.
5. Hospital Materno Infantil- Hospital Regional Universitario de Málaga. 27 pacientes.
6. Hospital Universitario San Cecilio. 24 pacientes.
7. Hospital Universitario Son Espases. 21pacientes.
8. Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela. 20 pacientes.
9. Hospital Materno Infantil de Badajoz. 18 pacientes.
10. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. 17 pacientes.
11. Hospital Universitario de Cruces. 14 pacientes.
12. Hospital General Universitario de Alicante. 12 pacientes.
13. Hospital Universitario de Cabueñes. 12 pacientes.
14. Hospital Universitario Infanta Sofía. 11 pacientes.
15. Hospital Sant Joan de Déu. 11 pacientes.
16. Hospital Universitario San Juan de Alicante. 8 pacientes.
17. Hospital Universitario del Vinalopó. 7 pacientes.
18. Hospital Universitario 12 de Octubre. 7 pacientes
19. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. 6 pacientes.
20. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. 5 pacientes.
21. Hospital General Universitario Villajoyosa. 5 pacientes.

## 5.2. Sujetos del estudio

### 5.2.1. Criterios de inclusión

Se han incluido en este estudio:

- Todos los pacientes diagnosticados de uveítis no infecciosa o enfermedad sistémica asociada a la misma, con debut antes de los 16 años, incluidos en el Registro Nacional de Uveítis.
- Pacientes con 2 o más visitas clínicas en reumatología pediátrica y oftalmología infantil en el centro incluido al paciente en el registro.

### 5.2.2. Criterios de exclusión

- Registro de datos incompleto.

## 5.3. Recogida de datos.

Todos los miembros de la sociedad española de reumatología pediátrica y de la sociedad española de inflamación ocular fueron invitados a participar en el registro. La recogida fue llevada a cabo por cada investigador de su área en un formulario web, desde octubre de 2019 a marzo de 2021. A continuación, se muestran todos los datos recogidos en el formulario del registro.

### 5.3.1. Datos demográficos

Sexo, edad, fecha de nacimiento, fecha de debut de uveítis y presencia de enfermedad autoinmune asociada.

### 5.3.2. Datos clínicos del paciente

Se clasificaron en pacientes con **enfermedad sistémica asociada**, pacientes con cuadros de **uveítis de origen oftalmológico** y en paciente con **uveítis idiopática o no clasificada**.

#### 5.3.2.1 Uveítis con enfermedad sistémica asociada

- 1) **Artritis idiopática juvenil (AIJ)**: Clasificada a su vez como oligoarticular, poliarticular asociada o no a factor reumatoide, psoriásica, sistémica o inclasificable.

- 2) **Uveítis relacionada con HLA-B27:** AIJ-ERA (Enthesitis-Related Arthritis), Artritis Reactiva (o síndrome de Reiter) o Espondiloartritis Juvenil.
- 3) **Enfermedad inflamatoria intestinal:** Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Whipple o indiferenciada.
- 4) **Enfermedades del tejido conectivo:** Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjögren, Síndrome de Behçet, TINU, Esclerosis Múltiple, Sarcoidosis clásica, Vasculitis sistémicas (enfermedad de Kawasaki, granulomatosis con poliangiítis, panarteritis nodosa u otras) u otras.
- 5) **Síndromes autoinflamatorios:** Sarcoidosis infantil (síndrome de Blau o early-onset sarcoidosis) u otros.
- 6) **Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)**
- 7) **Uveítis inducidas por fármacos.**

#### 5.3.2.2 Uveítis sin enfermedad sistémica asociada

- 1) **Uveítis anteriores:** Ciclitis heterocrómica de Fuchs, Crisis glaucomatociclítica (ó Síndrome de Posner-Schlossman), Uveítis facogénica o Uveítis quirúrgica (infecciosa o asociada a una lente intraocular implantada).
- 2) **Pars planitis**
- 3) **Retinocoroidopatías:** Coroidopatía serpigínea, Epitelopatía pigmentaria placoide aguda multifocal (EPPMA), Coroiditis Multifocal con Panuveítis (CMP), Coroiditis punctata interna (CPI), Síndrome de múltiples manchas evanescentes (SMPBE), Epitelitis pigmentaria retiniana aguda, Retinopatía external zonal aguda (AZOOR), Síndrome de fibrosis subretiniana y uveítis, Oftalmía simpática.

#### 5.3.2.3 Uveítis idiopática o no clasificada

#### 5.3.3. Datos clínicos de la uveítis

- 1) Localización: anterior, intermedia, posterior o panuveítis.
- 2) Forma de debut: aguda, aguda recurrente o insidiosa.

- 3) Duración: Autolimitada o persistente.
- 4) Lateralidad

#### 5.3.4. Datos de laboratorio

Estudios de anticuerpos antinucleares (ANA) y estudio de alelos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA-B27 y HLA-B51.

#### 5.3.5. Datos de tratamiento sistémico

- 1) Corticoides sistémicos.
- 2) Tratamiento inmunosupresor no biológico: Metotrexato, Micofenolato de mofetilo, Azatioprina o Leflunomida.
- 3) Tratamiento biológico: Adalimumab, Infliximab o Tocilizumab.

#### 5.3.6. Datos de tratamiento oftalmológico

- 1) Corticoides tópicos / subtenoniano / intravítreo. A su vez más de 3 meses o menos de 3 meses.
- 2) Tratamiento antihipertensivo tópico.
- 3) Cirugía: Cirugía de catarata (implante primario de lente, secundario o afaquia), Cirugía de glaucoma (Goniotomía/trabeculotomía, Trabeculectomía o Válvula de drenaje) y Cirugía de retina (vitrectomía, crioterapia o laserterapia).

#### 5.3.7. Datos de complicaciones oculares

Indicando si estaban presentes al debut, si son bilaterales (no necesariamente de forma simultánea) y si se encontraban en la última visita

- 1) Sinequias
- 2) Hipertensión ocular. Definido como PIO > 21 mmHg.
- 3) Glaucoma. Definido como daño en el nervio óptico secundario a hipertensión ocular. Indicar también si precisa medicación anti-hipertensiva en el momento actual.

- 4) Catarata
- 5) Edema macular: clínico o subclínico
- 6) Membrana epirretiniana
- 7) Queratopatía en banda. Clasificada como: Leve ( $<1/3$  superficie corneal), Moderada ( $>1/3$  superficie corneal, pero respeta eje visual), Severa (afectación eje visual).
- 8) Retinosquisis
- 9) Ptisis o hipotonía
- 10) Neovascularización coroidea o retiniana
- 11) Edema de papila
- 12) Neuritis óptica

#### 5.3.8. Datos de agudeza visual.

Se registro su mejor agudeza visual corregida tanto en ojo derecho como izquierdo al debut y en el análisis. En función de la edad y colaboración del paciente se usó test de Snellen, Piggassou, Cartas LEA o Teller. La recogida de los datos se realizó en escala decimal.

Para el análisis, se ha dividido en grupos en función de la mayor o menor afectación visual:

- 1) AV útil conservada:  $\geq 0.5$
- 2) AV disminuida 0.2 – 0.4
- 3) Ceguera legal  $\leq 0.1$

## 5.4. Análisis estadístico.

En el estudio descriptivo las variables numéricas se han resumido como media y desviación típica. Las variables cualitativas como frecuencias y porcentajes para cada variable y para cada grupo.

Para los contrastes de hipótesis, tras estudiar la normalidad de la distribución de las variables continuas (en concreto la edad de debut) hemos usado la prueba de t-Student.

En lo relativo a las variables cuantitativas que no han seguido una distribución normal tras realizar la prueba de Kolmogórov-Smirnov (la agudeza visual), hemos realizado la prueba de rangos con signos de Wilcoxon para muestras relacionadas al comparar la agudeza visual al debut y al finalizar el estudio. Y la prueba de U Mann-Whitney para muestras independientes cuando hemos comparado entre los distintos grupos. El estudio se ha llevado a cabo por paciente, incluyendo todos los ojos en los casos unilaterales y el peor de los ojos en los casos bilaterales<sup>[179]</sup>.

En cuanto a las variables cualitativas hemos usado la prueba de Chi-Cuadrado con la corrección de Yates en caso de ser necesario. Además, se han calculado el odds ratio con intervalo de confianza del 95% para el estudio de asociación de las mismas.

Todos los resultados se han considerado significativos para un nivel  $\alpha < 0.05$ .

El análisis estadístico se ha realizado con el paquete estadístico IBM Corp. 2021. IBM SPSS Statistics para Mac OS, versión 28.0.1.1. Armonk, New York. Para el desarrollo de gráficos “forest plot” de odds ratio se ha empleado GraphPad Software. 2023. GraphPad Prism para Mac Os, versión 10.0.0, Boston, Massachusetts.

## 6. Resultados

Fueron incluidos en el estudio un total de 507 pacientes procedentes de 21 centros hospitalarios.

### 6.1. Análisis descriptivo

#### 6.1.1. Características epidemiológicas

##### 6.1.1.1. Género

El estudio incluyó a 328 (64.69%) pacientes de sexo femenino y 179 (35.31%) de sexo masculino.

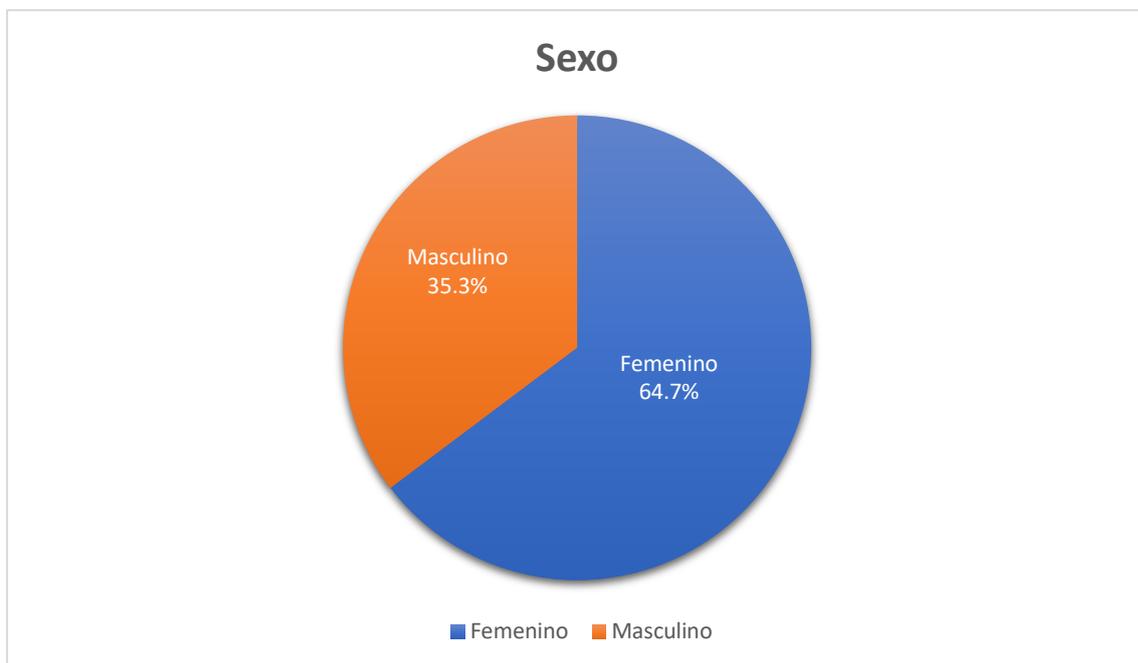


Gráfico 1. Distribución de género.

##### 6.1.1.2. Edad y edad al debut de uveítis o enfermedad sistémica.

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio es de  $12.32 \pm 4,68$  años. La edad media de debut de uveítis  $6,64 \pm 3,84$  años. La edad de debut de enfermedad sistémica  $3,95 \pm 3,56$  años. La distribución de la muestra por edad de debut de uveítis (Gráfico 2) y de enfermedad sistémica (Gráfico 3) se muestra a continuación:

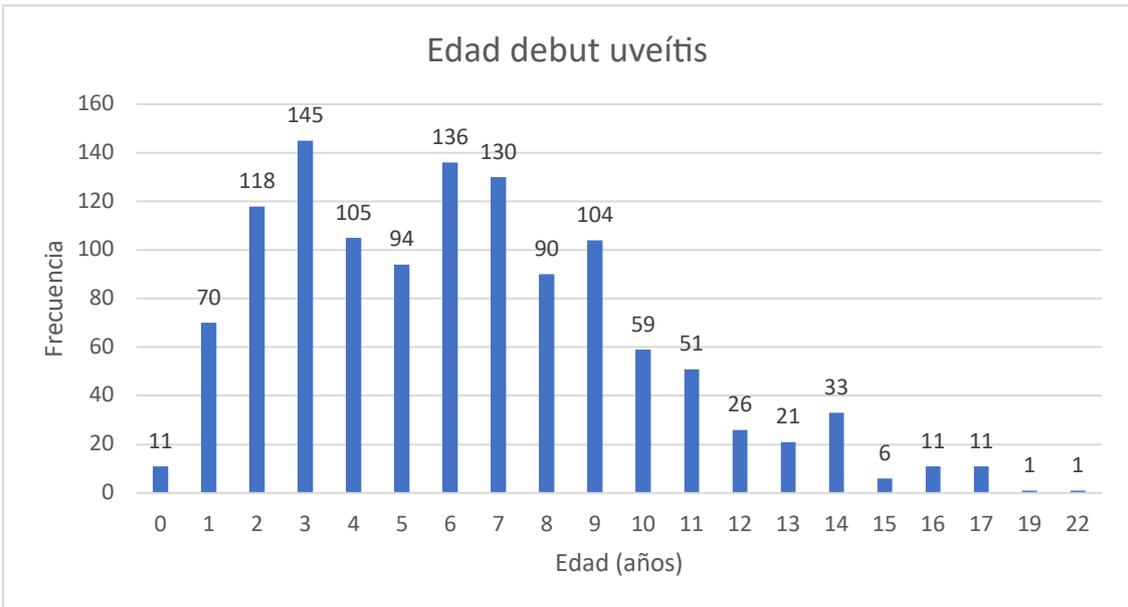


Gráfico 2. Distribución de edad debut uveítis.

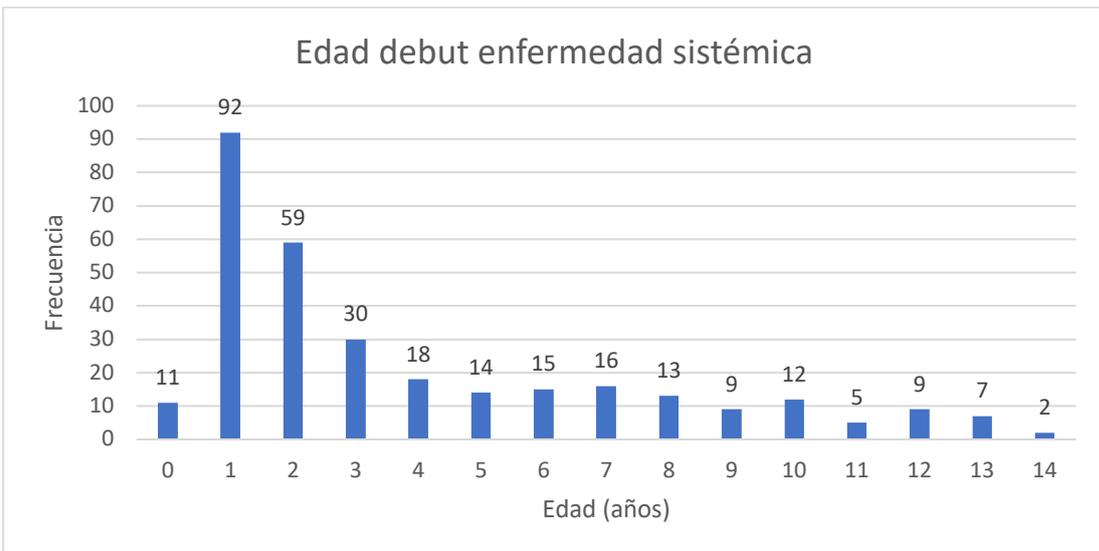


Gráfico 3. Distribución de edad debut enfermedad sistémica.

### 6.1.2. Características clínicas

#### 6.1.2.1. Clasificación etiológica

De todos los 507 pacientes, 316 (62,3%) mostraron enfermedad sistémica inmune asociada, 76 (14,99%) eran uveítis de origen oftalmológico mientras que 115 (22,68%) presentaron uveítis no clasificadas.

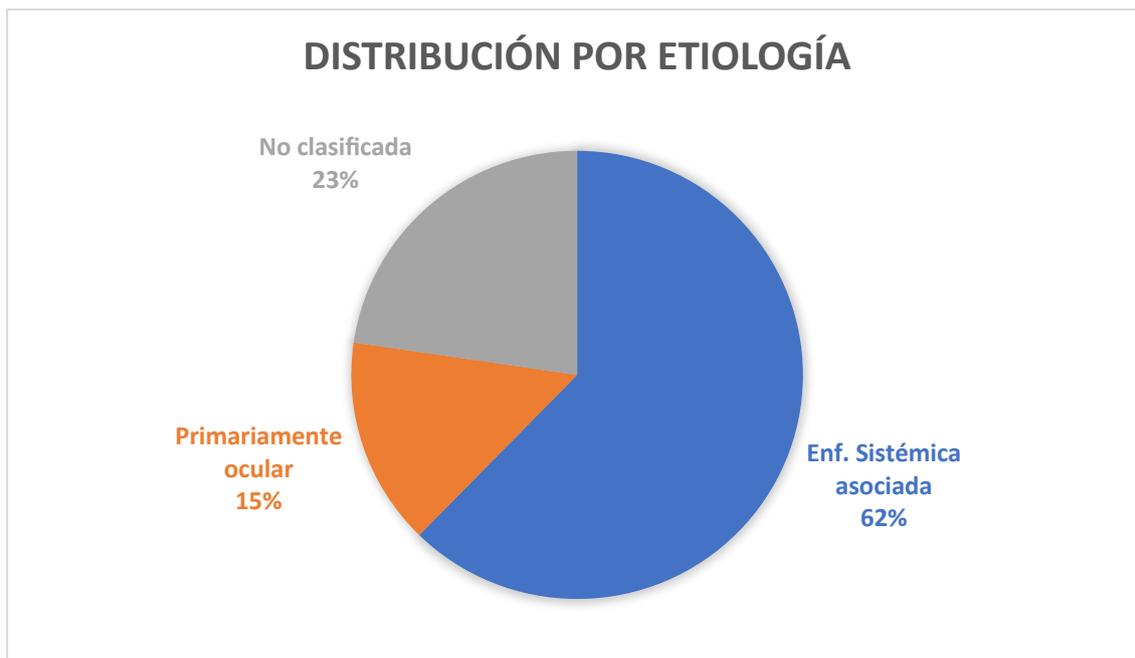


Gráfico 4. Distribución por etiología.

#### 6.1.2.1.1 Enfermedad sistémica asociada

Enfermedad sistémica asociada		Nº casos	Porcentaje
		<b>316</b>	<b>62,3%</b>
Artritis juvenil	idiopática	<b>263</b>	<b>51,87 (83,22%)</b>
	Sistémica	1	0,20 %
	Oligoarticular	191	37,67 %
	Poliarticular FR-	42	8,28 %
	Poliarticular FR+	0	0,00 %
	Psoriásica	23	4,54 %
	No clasificado	6	1,18 %
Uveítis con HLA-B27	relacionada	<b>16</b>	<b>3,16 % (5,06%)</b>
Conectivopatías		22	4,34 % (6,96%)
	TINU	10	1,97 %
	Behçet	9	1,78 %

	Sarcoidosis clásica	2	0,39 %
	Kawasaki	1	0,20 %
<b>Síndromes autoinflamatorios</b>		<b>10</b>	<b>1,97 % (3,16%)</b>
	Sarcoidosis de inicio precoz	4	0,79 %
	Síndrome periódico asociado al receptor TNF	1	0,20 %
	Síndrome periódico asociado a la criopirina	1	0,20 %
	Hidradenitis	1	0,20 %
	Déficit LRBA	1	0,20 %
	No clasificado	2	0,39 %
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal</b>	Colitis ulcerosa	<b>1</b>	<b>0,20 % (0,31%)</b>
<b>Vogt Koyanagi Harada</b>		<b>4</b>	<b>0,79 % (1,27%)</b>

Tabla 7. Enfermedad sistémica asociada.

#### 6.1.2.1.2. Uveítis no clasificadas

Uveítis no clasificada	Nº pacientes	Porcentaje
	<b>115</b>	<b>22,68%</b>

Tabla 8. Uveítis no clasificada.

#### 4.1.2.1.3. Uveítis primariamente oculares

Uveítis de origen oftalmológico	Nº pacientes	Porcentaje
	<b>76</b>	<b>14,99 %</b>
<b>Pars planitis</b>	<b>69</b>	<b>13,61 %</b>
<b>Uveítis posterior</b>	<b>6</b>	<b>1,18 %</b>
	Coroiditis multifocal con uveítis	4 0,79 %

	Síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes	1	0,20 %
	Síndrome presunta histoplasmosis ocular	1	0,20 %
<b>Uveítis anterior</b>	Postquirúrgica	<b>1</b>	0,20 %

Tabla 9. Uveítis de origen oftalmológico.

#### 6.1.2.2. Enfermedades inmunes asociadas y datos analíticos

<b>Enfermedades inmunes asociadas</b>	<b>Casos</b>	<b>Enfermedades inmunes asociadas</b>	<b>Casos</b>
Tiroiditis autoinmune	10	Sensibilidad al gluten no celiaca	1
Asma	7	Meningitis linfocitaria	1
Psoriasis cutánea	6	Neumopatía intersticial	1
Dermatitis atópica	4	Síndrome Sjögren	1
Citopenia inmune	4	Neurodermitis	1
Vitíligo	3	Diabetes tipo 1	1
Alopecia areata	3	Deficiencia IgA	1
Celiaquía	3	Urticaria crónica	1
Eritema nodoso	2	Síndrome Guillain-Barré	1
Liquen estriado	2	Anti-Mi2	1
Eritema multiforme	1		

Tabla 10. Enfermedades inmunes asociadas.

<b>Dato analítico</b>	<b>Casos</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>No recogido</b>
HLA B27	43	8,5%	76 (15%)
HLA B51	26	5,1%	298 (58,8%)
ANA+	218	43%	11 (2,2%)

Tabla 11. Datos analíticos.

### 6.1.2.3. Evolución clínica

#### 6.1.2.3.1. Forma de presentación

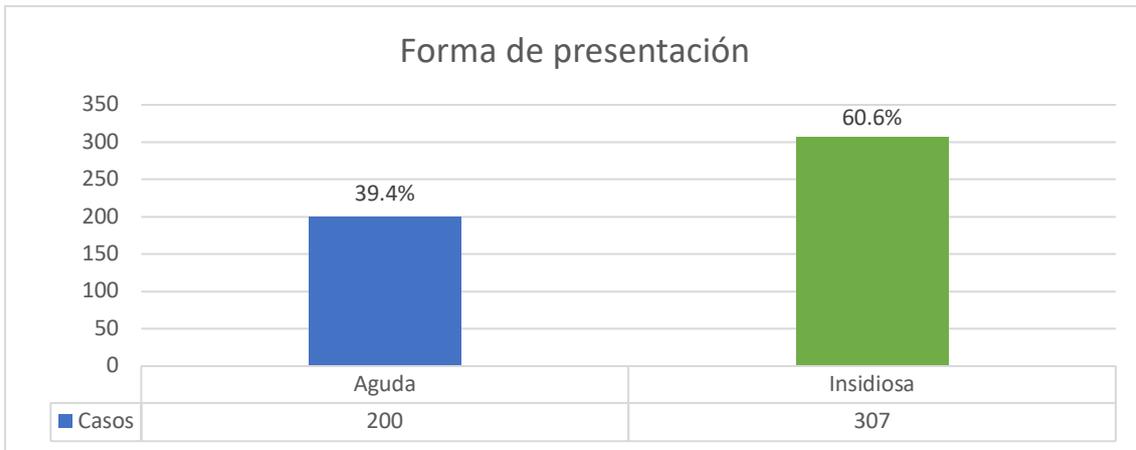


Gráfico 5. Forma de presentación.

#### 6.1.2.3.2. Duración de uveítis

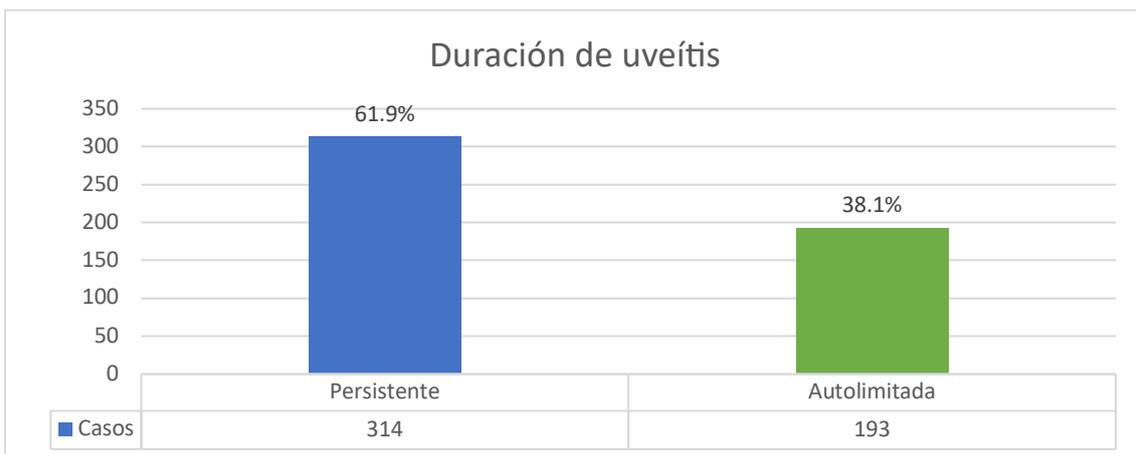


Gráfico 6. Duración de uveítis.

#### 6.1.2.3.3. Curso clínico

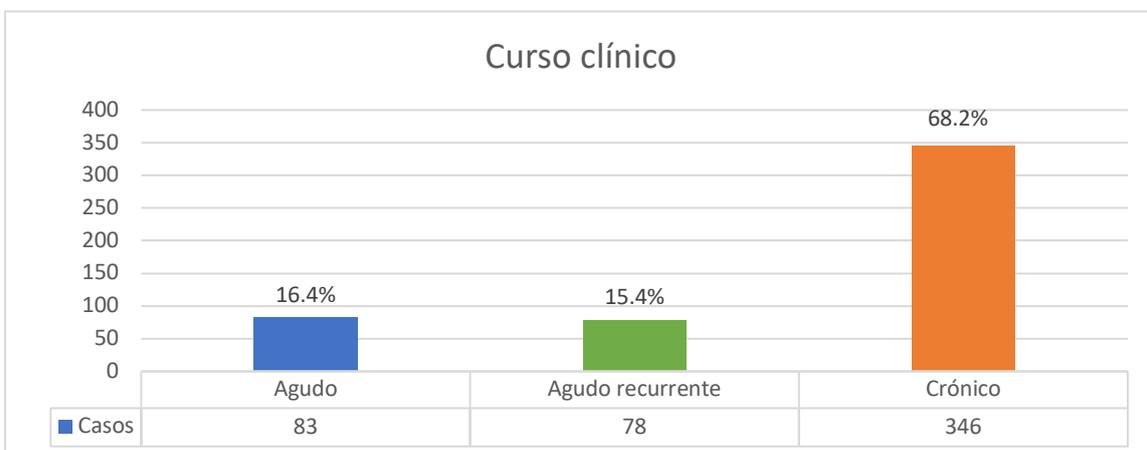


Gráfico 7. Curso clínico.

#### 6.1.2.4. Lateralidad

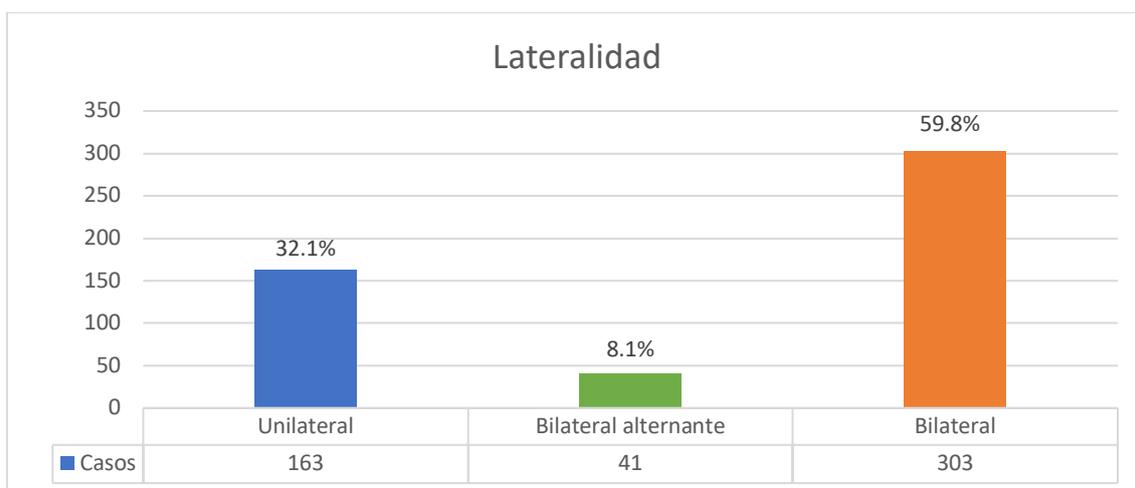


Gráfico 8. Lateralidad.

#### 6.1.2.5. Clasificación anatómica

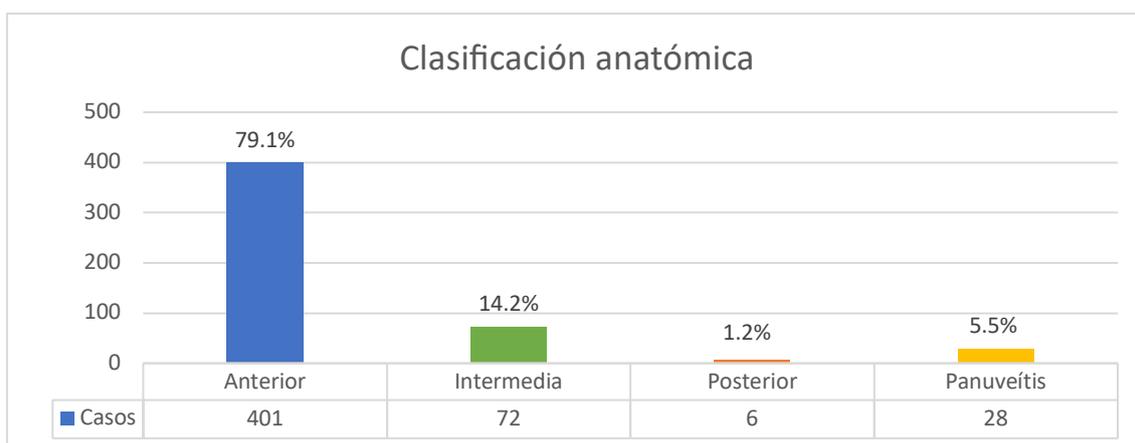


Gráfico 9. Clasificación anatómica.

#### 6.1.2.5. Tiempo de seguimiento de uveítis

El tiempo medio de seguimiento  $68 \pm 48$  meses.

#### 6.1.3. Complicaciones

Complicación		Casos	Porcentaje
<b>Complicaciones</b>	En cualquier momento	231/507	45,6%
<b>Sinequias</b>	En cualquier momento	143	28,2%
	Al debut	108	21,3%
	En última visita	82	16,2%

<b>Hipertensión ocular</b>	En cualquier momento	54	<b>10,7%</b>
	Al debut	13	2,6%
	En última visita	13	2,6%
<b>Glaucoma</b>	En cualquier momento	11	<b>2,2%</b>
	Al debut	2	0,39%
	En última visita	10	2%
<b>Catarata</b>	En cualquier momento	83	<b>16,4%</b>
	Al debut	27	5,3%
	En última visita	46	9,1%
<b>Edema macular</b>	En cualquier momento	52	<b>10,3%</b>
	- Bilateral	20	3,9%
	- Subclínico	21	4,1%
	Al debut	32	6,3%
	En última visita	4	0,8%
<b>Membrana epirretiniana</b>	En cualquier momento	16	<b>3,2%</b>
<b>Retinosquisis</b>	En cualquier momento	12	<b>2,4%</b>
	Al debut	7	1,4%
	En última visita	7	1,4%
<b>Ptisis/Hipotonía</b>	En cualquier momento	4	<b>0,8%</b>
	Al debut	3	0,6%
	En última visita	4	0,8%
<b>Queratopatía en banda</b>	En cualquier momento	70	<b>13,8%</b>
	- Leve	47	9,3%
	- Moderada	17	3,4%
	- Grave	6	1,2%
	Al debut	43	8,5%
	En última visita	61	12%

<b>Neovascularización coroidea</b>	En cualquier momento	5	<b>1%</b>
<b>Neovascularización retiniana</b>	En cualquier momento	6	<b>1,2%</b>
<b>Edema de papila</b>	En cualquier momento	32	<b>6,3%</b>
	- Bilateral	17	3,4%
	Al debut	23	4,7%
	En última visita	2	0,4%
<b>Neuritis óptica</b>	En cualquier momento	7	<b>1,4%</b>
	- Bilateral	4	0,8%
	Al debut	5	1%
	En última visita	2	0,4%

Tabla 12. Complicaciones.

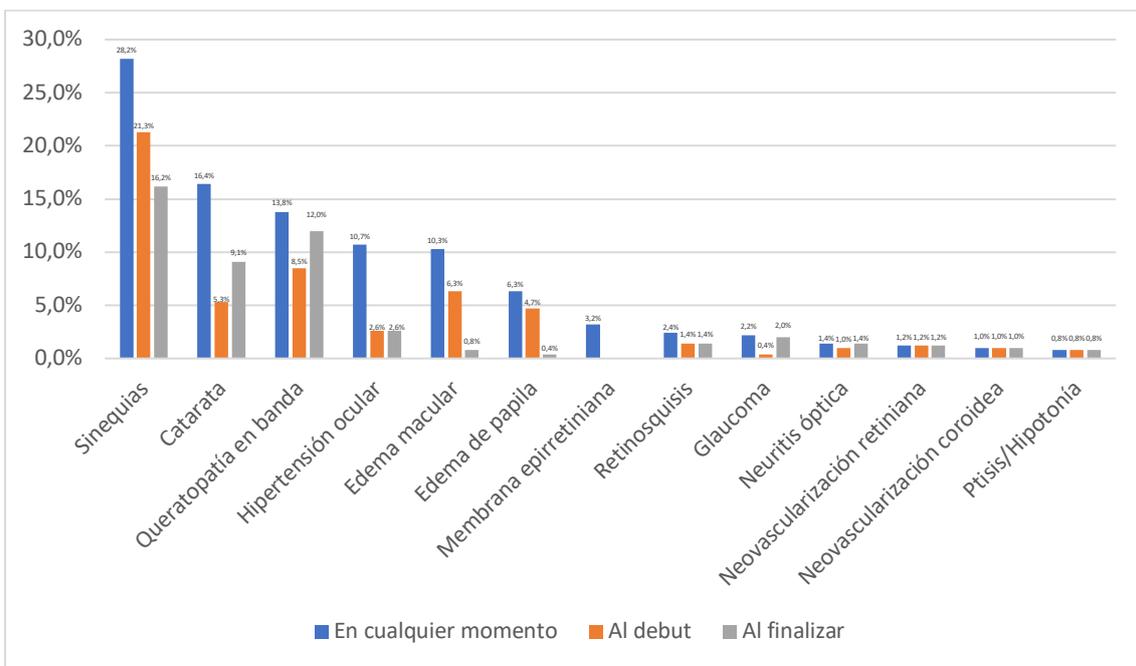
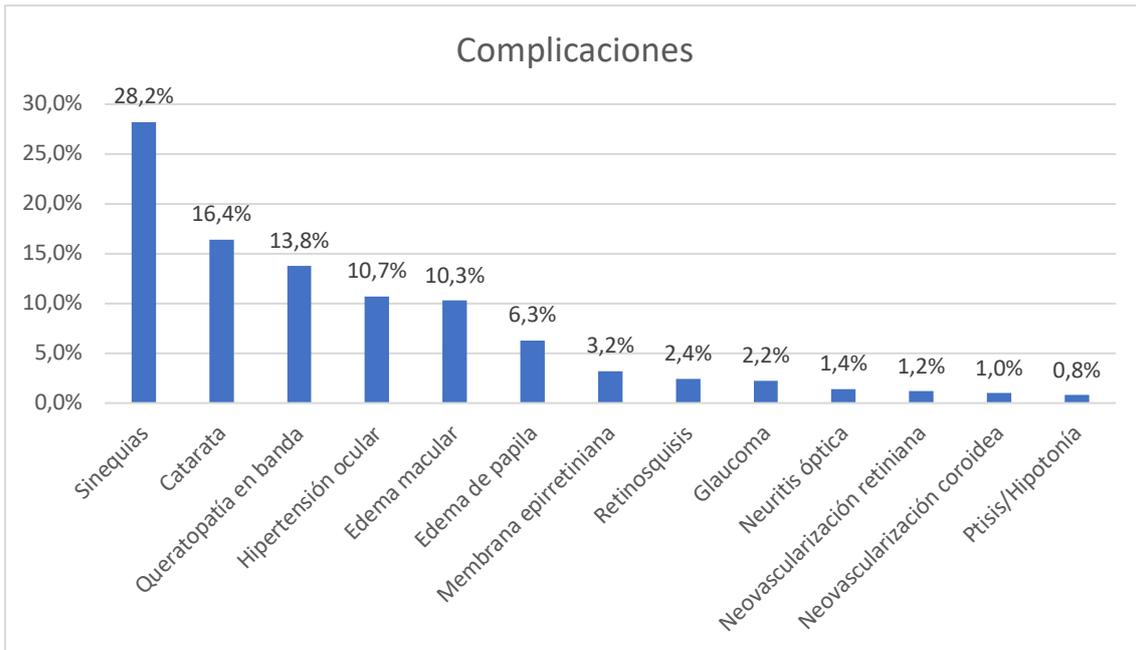


Gráfico 10. Complicaciones.

6.1.3.1. Factores de riesgo para presentar complicaciones

<b>Variables asociadas con presentar complicaciones</b>	<b>N pacientes con complicaciones (%)</b>	<b>OR (95% CI) p</b>
<b>Presentación insidiosa</b>	139 (27,42%)	0,97 (0,68-1,39) p= 0,832
<b>Duración persistente</b>	180 (35,50%)	<b>3,74 (2,53-5,53) p&lt;0,001</b>
<b>Curso clínico crónico</b>	176 (34,71%)	<b>2,00 (1,35-2,94) p&lt;0,001</b>
<b>Presentación bilateral</b>	153 (30,18%)	<b>1,65 (1,15-2,36) p=0,007</b>
<b>Sexo masculino</b>	104 (20,51%)	<b>2,19 (1,52-3,18) p&lt;0,001</b>
<b>Enfermedad inmune</b>	23 (4,54%)	1,02 (0,57-1,83) p=0,948
<b>HLA-B51</b>	17 (8,13%)	1,64 (0,69-3,87) p=0,256
<b>HLA-B27</b>	23 (5,34%)	1,40 (0,74-2,63) p=0,295
<b>ANA</b>	83 (16,73%)	<b>0,59 (0,41-0,85) p=0,004</b>
<b>Corticoides para inducir remisión</b>	137 (27,02%)	<b>4,64 (3,17-6,79) p&lt;0,001</b>
<b>Tratamiento inmunosupresor</b>	204 (40,24%)	1,39 (0,83-2,34) p=0,206
<b>Tratamiento biológico</b>	173 (34,12%)	<b>2,13 (1,45-3,12) p&lt;0,001</b>

Tabla 13. Factores de riesgo para presentar complicaciones en algún momento.

### 6.1.3.1. Complicaciones y agudeza visual

Complicaciones	Ausencia de complicaciones	Presencia de complicaciones	p (<0,05)
AV media al debut	0,89 ± 0,21	0,62 ± 0,34	<0,001* <small>*Prueba U de Mann-Whitney</small>
AV media al finalizar	0,98 ± 0,08	0,85 ± 0,26	<0,001* <small>*Prueba U de Mann-Whitney</small>

Tabla 14. Complicaciones y agudeza visual media.

### 6.1.3.1. Complicaciones y tiempo de evolución de uveítis

Complicaciones	Ausencia de complicaciones	Presencia de complicaciones	p (<0,05)
Tiempo de evolución en meses	58,41 ± 43,88	66,87 ± 52,34	0,026* <small>*Prueba U de Mann-Whitney</small>

Tabla 15. Complicaciones y tiempo de evolución de uveítis.

## 6.1.4. Tratamiento

### 6.1.4.1. Corticoides indicados por oftalmología

Corticoides	Casos	Porcentaje
- Tópicos	505	99,6%
- Sistémicos	193	38.1%
- Perioculares	35	6.9%
- Intravítreos	15	3%

Tabla 16. Uso de corticoides

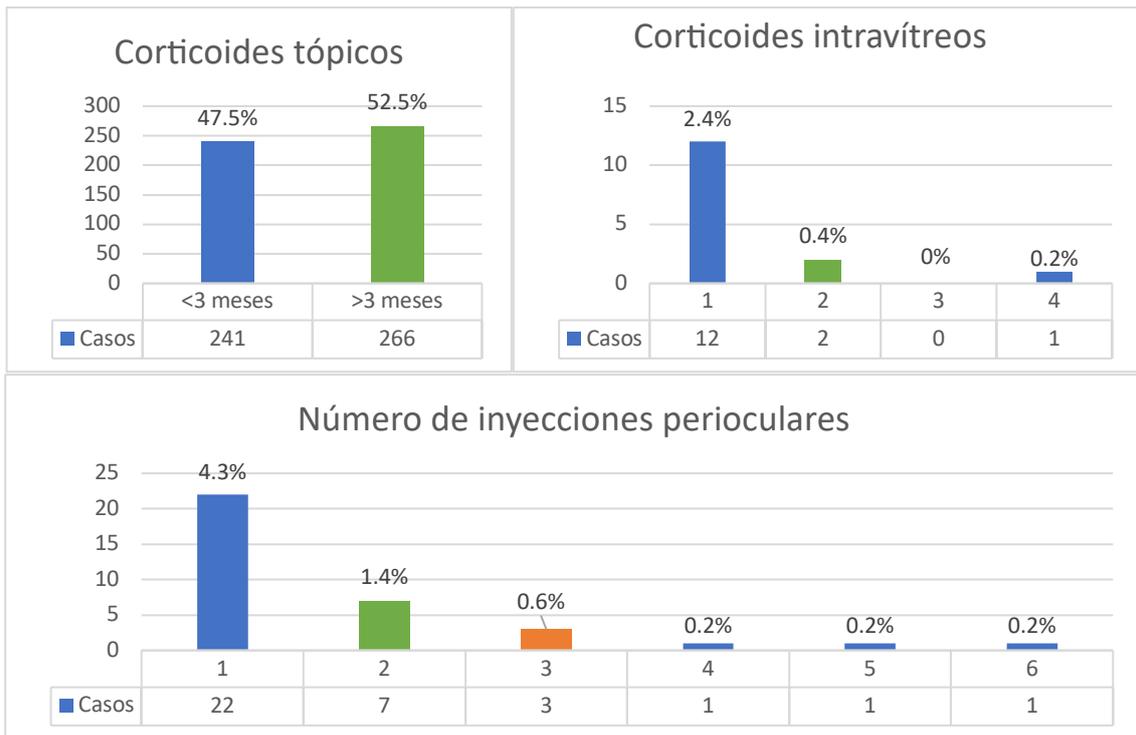


Gráfico 11. Uso de corticoides

#### 6.1.4.2. Hipotensores oculares

52 pacientes (10.3%) requirieron el uso de hipotensores oculares.

#### 6.1.4.3. Cirugía

Tipo de Cirugía	Proceso	Número de cirugías (Porcentaje)
<b>Cualquier cirugía</b>		<b>52 (10,3%)</b>
<b>Catarata</b>		<b>44 (8,6%)</b>
	Afaquia	12 (27,3%)
	Implante primario	31 (70,4%)
	Implante secundario	1 (2,3%)
<b>Cirugía vitreo-retina</b>		<b>41 (8.1%)</b>
	Vitrectomía	26 (63,4%)
	Crioterapia	3 (7,3%)
	Laserterapia	6 (14,6%)
	Anti-VEGF	5 (12,2%)

	Explante escleral	1 (2,4%)
<b>Cirugía Glaucoma</b>		<b>17 (3.35%)</b>
	Trabeculectomía	7 (53,8%)
	Válvula de drenaje	6 (41,1%)
	Iridectomía/iridiotomía	4 (23,5%)
<b>Otras cirugías</b>		<b>19 (3.74%)</b>
	Capsulotomía +/- Sinequiolisis +/- Membranectomía	10 (52,6%)
	Quelación con EDTA	4 (21,1%)
	Estrabismo	5 (26,3%)

Tabla 17. Cirugías.

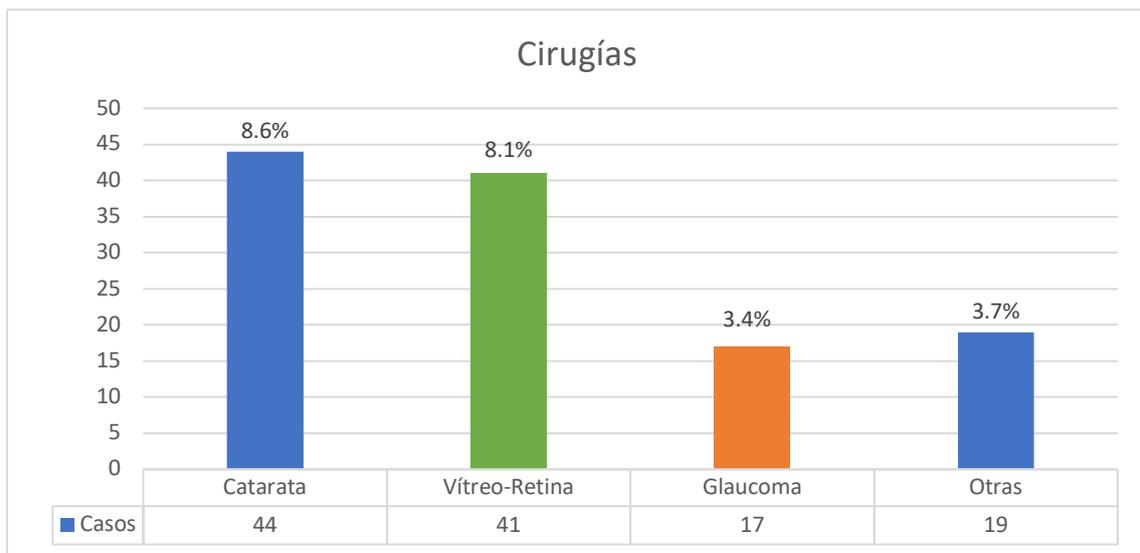


Gráfico 12. Cirugías.

#### 6.1.4.4. Tratamiento sistémico

Tratamiento	Casos	Porcentaje
<b>Corticoide sistémico*</b>	<b>234</b>	<b>46,15%</b>
Indicados por reumatólogo para inducir remisión	203	40,03%
Indicado por oftalmólogo	193	38,07%
<b>Tratamiento inmunosupresor</b>	<b>363</b>	<b>71,60%</b>
Metotrexato	336	66,27%
Azatioprina	9	1,78%
Micofenolato	9	1,78%
Leflunomida	5	0,99%
Sirolimus	1	0,40%
Ciclosporina A	1	0,20%
Tofacitinib	1	0,20%
<b>Fármacos Biológicos</b>	<b>299</b>	<b>58,97%</b>
Adalimumab	235	46,35%
Infliximab	26	5,13%
Tocilizumab	20	3,94%
Etanercept	6	1,18%
Golimumab	5	0,99%
Abatacept	3	0,59%
Certolizumab	1	0,20%
Anakinra	1	0,20%
Sarilumab	1	0,20%

Tabla 18. Tratamiento reumatológico.

\*prescrito por oftalmología o reumatología

### 6.1.5. Agudeza visual

En el cálculo de agudeza visual se han tenido en cuenta todos los ojos unilaterales y los ojos con peor agudeza visual en los casos bilaterales. Realizando, en consecuencia, un análisis por paciente.

Agudeza visual	Debut		Última visita	
	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje
<b>AV <math>\geq 0.5</math></b>	363	71,6%	478	94,3%
<b>AV 0.2 - 0.4</b>	56	11,0%	10	2,0%
<b>AV <math>\leq 0.1</math></b>	34	6,7%	12	2,4%
<b>No recogido</b>	54	10,7%	7	1,4%

Tabla 19. Agudeza visual.

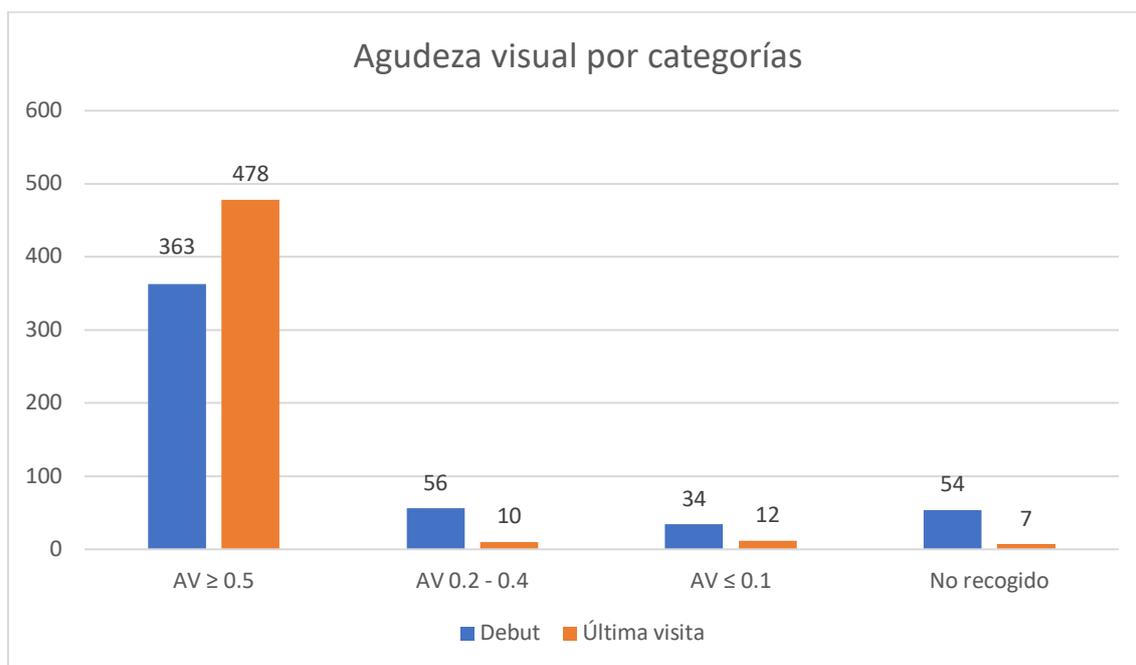


Gráfico 13. Agudeza visual por categorías.

	Debut	Última visita	p
<b>Agudeza visual decimal</b>	0,76 $\pm$ 0,31	0,91 $\pm$ 0,20	0,000* <small>*Prueba de rangos con signo de Wilcoxon</small>

Tabla 20. Agudeza visual media.

### 6.1.6. Factores de riesgo para disminución de agudeza visual

#### 6.1.6.1. Factores de riesgo para disminución de agudeza visual relativos a las características clínicas

	<b>Riesgo de pérdida visual &lt;0.5 decimal al debut</b>		<b>Riesgo de pérdida visual ≤0.1 decimal al debut</b>	
<b>Características</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p (0.05)</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p (0.05)</b>
<b>Sexo femenino</b>	0,41 (0,28-0,61)	<0,001	0,49 (0,27-0,87)	<b>0,013</b>
<b>Presentación insidiosa</b>	1,37 (0,91-2,06)	0,128	2,58 (1,27-5,23)	<b>0,007</b>
<b>Duración persistente</b>	3,38 (2,05-5,56)	<0,001	7,18 (2,56-20,14)	<0,001
<b>Curso crónico</b>	2,07 (1,29-3,34)	<b>0,002</b>	11,41 (2,75-47,31)	<0,001
<b>Bilateral</b>	2,04 (1,33-3,14)	<0,001	2,09 (1,07-4,06)	<b>0,027</b>
	<b>Riesgo de pérdida visual &lt;0.5 decimal al finalizar</b>		<b>Riesgo de pérdida visual ≤0.1 decimal al finalizar</b>	
<b>Uveítis</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p (0.05)</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p (0.05)</b>
<b>Sexo femenino</b>	0,57 (0,28-1,14)	0,108	0,43 (0,17-1,10)	0,07
<b>Presentación insidiosa</b>	1,77 (0,81-3,85)	0,144	2,31 (0,76-7,08)	0,205
<b>Duración persistente</b>	20,62 (2,81-151,51)	<0,001	-	-
<b>Curso crónico</b>	7,52 (1,79-31,60)	<b>0,002</b>	-	-
<b>Bilateral</b>	3,13 (1,28-7,65)	<b>0,009</b>	3,43 (0,99-11,93)	0,069

Tabla 21. Factores de riesgo para disminución de agudeza visual relativos a las características clínicas

6.1.6.2. Factores de riesgo para disminución de agudeza visual relativos a la distribución anatómica

	Riesgo de pérdida visual <0.5 decimal al debut		Riesgo de pérdida visual ≤0.1 decimal al debut	
Uveítis	OR (95% CI)	p (0.05)	OR (95% CI)	p (0.05)
Anterior	0,095 (0,06-0,16)	<0,001	0,12 (0,05-2,48)	<0,001
Intermedia	11,28 (6,47-19,69)	<0,001	5,76 (2,77-11,97)	<0,001
Posterior	2,35 (0,42-13,01)	0,926	2,83 (0,32-24,99)	0,873
Panuveítis	2,77 (0,13-6,23)	0,01	4,39 (1,65-11,71)	0,001
	Riesgo de pérdida visual <0.5 decimal al finalizar		Riesgo de pérdida visual ≤0.1 decimal al finalizar	
Uveítis	OR (95% CI)	p (0.05)	OR (95% CI)	p (0.05)
Anterior	0,24 (0,10-0,58)	<0,001	0,52 (0,15-1,76)	0,476
Intermedia	2,38 (0,89-6,30)	0,029	1,21 (0,26-5,66)	0,804
Posterior	-	0,600	-	0,701
Panuveítis	5,91 (2,00-17,42)	<0,001	3,61 (0,75-17,32)	0,284

Tabla 22. Factores de riesgo para disminución de agudeza visual relativos a la distribución anatómica.

6.1.6.3. Factores de riesgo para disminución de agudeza visual relativos a la etiología

	Riesgo de pérdida visual <0.5 decimal al debut		Riesgo de pérdida visual ≤0.1 decimal al debut	
Uveítis	OR (95% CI)	p (0.05)	OR (95% CI)	p (0.05)
Asociada a enfermedad sistémica	0,22 (0,13-0,36)	<0,001	0,23 (0,11-0,49)	<0,001
Primariamente ocular	10,64 (6,17-18,37)	<0,001	8,05 (3,89-16,66)	<0,001
No clasificada	0,81 (0,46-1,43)	0,473	0,71 (0,29-1,75)	0,452

	Riesgo de pérdida visual <0.5 decimal al finalizar		Riesgo de pérdida visual ≤0.1 decimal al finalizar	
	OR (95% CI)	p (0.05)	OR (95% CI)	p (0.05)
<b>Uveítis</b>				
<b>Asociada a enfermedad sistémica</b>	<b>0,41 (0,17-0,97)</b>	<b>0,036</b>	0,60 (0,19-1,89)	0,381
<b>Primariamente ocular</b>	2,,81 (1,11-7,15)	<b>0,024</b>	1,14 (0,24-5,30)	1,000
<b>No clasificada</b>	1,28 (0,49-3,35)	0,616	1,71 (0,51-5,78)	0,600

Tabla 23. Factores de riesgo para disminución de agudeza visual relativos a la etiología.

#### 6.1.6.4. Factores de riesgo para disminución de agudeza visual relativos a las complicaciones

Complicaciones		Riesgo de pérdida visual <0.5 decimal al debut		Riesgo de pérdida visual ≤0.1 decimal al debut	
		OR (95% CI)	p (0.05)	OR (95% CI)	p (0.05)
<b>Sinequias</b>	En cualquier momento	2,74 (1,71-4,38)	<b>&lt;0,001</b>	3,56 (1,76-7,23)	<b>&lt;0,001</b>
	Al debut	2,63 (1,60-4,32)	<b>&lt;0,001</b>	3,67 (1,80-7,47)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hipertensión ocular</b>	En cualquier momento	2,92 (1,58-5,39)	<b>&lt;0,001</b>	2,35 (0,97-5,69)	0,052
	Al debut	7,48 (1,90-29,43)	<b>&lt;0,001</b>	2,63 (0,56-12,35)	0,480
<b>Glaucoma</b>	En cualquier momento	5,89 (1,76-19,73)	<b>&lt;0,001</b>	5,63 (1,42-22,27)	<b>0,006</b>
	Al debut	-	<b>0,002</b>	14,30 (0,875-233,844)	<b>0,300</b>
<b>Catarata</b>	En cualquier momento	7,47 (4,43-12,61)	<b>&lt;0,001</b>	9,30 (4,47-19,34)	<b>&lt;0,001</b>
	Al debut	7,96 (3,55-17,84)	<b>&lt;0,001</b>	9,08 (3,71-22,24)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Edema macular</b>	En cualquier momento	8,98 (4,86-16,58)	<b>&lt;0,001</b>	5,04 (2,30-11,07)	<b>&lt;0,001</b>
	Al debut	11,23 (5,19-24,33)	<b>&lt;0,001</b>	7,04 (2,95-16,80)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Membrana epirretiniana</b>	En cualquier momento	6,51 (2,36-17,98)	<b>&lt;0,001</b>	7,24 (2,36-22,23)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Retinosquisis</b>	En cualquier momento	10,07 (2,96-34,24)	<b>&lt;0,001</b>	2,89 (0,61-13,77)	0,417

	Al debut	12,21 (1,33-63,96)	<b>0,001</b>	2,36 (0,28-20,18)	0,963
<b>Ptisis/Hipotonía</b>	En cualquier momento	4,72 (0,65-33,93)	0,299	14,72 (2,01-107,93)	<b>0,013</b>
	Al debut	9,46 (0,85-105,42)	0,143	29,50 (2,61-334,09)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Queratopatía en banda</b>	En cualquier momento	4,03 (2,33-6,98)	<b>&lt;0,001</b>	5,21 (2,49-10,90)	<b>&lt;0,001</b>
	Al debut	4,38 (2,28-8,42)	<b>&lt;0,001</b>	5,55 (2,45-12,59)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Neovascularización coroidea</b>	En cualquier momento	19,35 (2,14-175,25)	<b>0,002</b>	9,79 (1,58-60,72)	<b>0,036</b>
<b>Neovascularización retiniana</b>	En cualquier momento	4,76 (0,953,56-23,97)	<b>0,021</b>	7,33 (1,29-41,53)	<b>0,009</b>
<b>Edema de papila</b>	En cualquier momento	2,62 (1,22-5,66)	<b>0,008</b>	2,85 (1,02-7,94)	<b>0,037</b>
	Al debut	2,98 (1,26-7,04)	<b>0,009</b>	4,12 (1,44-11,82)	<b>0,005</b>
<b>Neuritis óptica</b>	En cualquier momento	1,87 (0,36-9,81)	0,798	2,36 (0,28-20,127)	0,963
	Al debut	3,14 (0,52-19,05)	0,471	3,55 (0,39-32,70)	0,767
		<b>Riesgo de pérdida visual &lt;0.5 decimal al finalizar</b>		<b>Riesgo de pérdida visual ≤0.1 decimal al finalizar</b>	
<b>Complicaciones</b>		OR (95% CI)	p (0.05)	OR (95% CI)	p (0.05)
<b>Sinequias</b>	En cualquier momento	<b>7,52 (2,88-19,63)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>13,61 (2,94-62,92)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	En última visita	2,01 (0,76-5,31)	0,150	<b>3,87 (1,20-12,50)</b>	<b>0,015</b>
<b>Hipertensión ocular</b>	En cualquier momento	3,41 (1,28-9,14)	<b>0,010</b>	2,90 (0,76-11,07)	0,247
	En última visita	7,48 (1,90-29,43)	<b>&lt;0,001</b>	16,13 (3,79-68,71)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Glaucoma</b>	En cualquier momento	5,29 (1,07-26,10)	<b>0,023</b>	4,41 (0,52-37,50)	0,631
	En última visita	5,96 (1,19-29,91)	0,095	4,91 (0,57-42,17)	0,580
<b>Catarata</b>	En cualquier momento	16,63 (6,29-44,02)	<b>&lt;0,001</b>	28,90 (6,21-134,61)	<b>&lt;0,001</b>

	En última visita	2,34 (0,76-7,23)	<b>0,255</b>	3,51 (1,49-8,30)	<b>0,002</b>
<b>Edema macular</b>	En cualquier momento	7,11 (2,88-17,60)	<b>&lt;0,001</b>	4,65 (1,35-16,03)	<b>0,029</b>
	En última visita	-	1,000	-	1,000
<b>Membrana epirretiniana</b>	En cualquier momento	12,67 (3,96-40,53)	<b>&lt;0,001</b>	12,36 (2,99-51,03)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Retinosquisis</b>	En cualquier momento	4,75 (0,98-23,12)	0,160	19,76 (6,40-60,97)	<b>&lt;0,001</b>
	En última visita	-	1,000	-	1,000
<b>Ptisis/Hipotonía</b>	En cualquier momento	76,42 (7,59-769,23)	<b>&lt;0,001</b>	164,67 (15,59-1739,16)	<b>&lt;0,001</b>
	En última visita	76,42 (7,59-769,23)	<b>&lt;0,001</b>	164,67 (15,59-1739,16)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Queratopatía en banda</b>	En cualquier momento	10,84 (4,44-26,51)	<b>&lt;0,001</b>	9,60 (2,96-31,17)	<b>&lt;0,001</b>
	En última visita	7,09 (2,92-17,23)	<b>&lt;0,001</b>	5,60 (1,72-18,24)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Neovascularización coroidea</b>	En cualquier momento	5,73 (0,61-53,49)	<b>0,532</b>	-	<b>1,000</b>
<b>Neovascularización retiniana</b>	En cualquier momento	25,37 (4,80-134,05)	<b>&lt;0,001</b>	24,55 (4,02-149,89)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Edema de papila</b>	En cualquier momento	3,63 (1,15-11,44)	<b>0,019</b>	1,36 (0,17-10,88)	1,000
	En última visita	-	1,000	-	1,000
<b>Neuritis óptica</b>	En cualquier momento	3,80 (0,44-33,01)	0,714	7,41 (0,82-66,85)	0,403
	En última visita	23,05 (1,40-381,30)	0,151	44,91 (2,64-765,18)	<b>0,035</b>

Tabla 24. Factores de riesgo para disminución de agudeza visual relativos a las complicaciones.

## 6.2. Análisis comparativo

Para el análisis se han dividido los pacientes en 3 grupos: 263 (51,87%) pacientes con uveítis asociada a AIJ, 115 (22,68%) pacientes con uveítis no clasificada (UNC) y 69 (13,61%) pacientes con pars planitis (PP). Por lo que se han excluido de la comparación 60 pacientes (11,83%) debido, por una parte, a su heterogeneidad etiológica (constituidos por uveítis infrecuentes y en ocasiones casos aislados) y por otra parte con el objetivo de comparar los grupos mayoritarios de nuestra serie. Se han comparado, por tanto, los grupos de uveítis asociadas a AIJ, UNC y PP entre sí.

### 6.2.1. Características epidemiológicas

Etiología	AIJ	UNC	PP	AIJ vs UNC	UNC vs PP	AIJ vs PP
<b>Casos</b>	263	115	69			
<b>Edad media (años)</b>	4,83 ± 3,48	8,57 ± 3,15	8,14 ± 2,83	<b>p &lt;0,001*</b> <small>*Prueba t-Student</small>	p=0,182* <small>*Prueba t-Student</small>	<b>p&lt;0,001*</b> <small>*Prueba t-Student</small>
<b>Sexo femenino</b>	215 (81,75%)	57 (49,57%)	29 (42,03%)	<b>OR 4,56 (2,82- 7,38)</b> <b>p&lt;0,001</b>	OR 1,36 (0,74- 2,47) p=0,321	<b>OR 6,17 (3,49-10,94)</b> <b>p&lt; 0,001</b>

Tabla 25. Características epidemiológicas por grupos AIJ, UNC y PP.

## 6.2.2. Características clínicas

	AIJ			UNC			PP		
	N(%)	OR [95%IC]	p	N(%)	OR [95%IC]	p	N(%)	OR [95%IC]	p
Localización anterior	259 (98,50%)	46,51 [16,78-128,95]	<0,001	100 (86,96%)	2,02 [1,12-3,64]	0,018	0	-	-
Localización intermedia	0	-	-	0	-	-	69 (100%)	-	-
Presentación insidiosa	196 (74,52%)	3,51 [2,41-5,10]	<0,001	46 (40%)	0,34 [0,22-0,51]	<0,001	46 (66,67%)	1,36 [0,79-2,32]	0,264
Duración persistente	156 (59,32%)	0,79 [0,55-1,38]	0,208	72 (62,61%)	1,038 [0,68-1,59]	0,865	59 (85,51%)	4,23 [2,11-8,50]	<0,001
Curso crónico	188 (71,48%)	1,36 [0,94-1,99]	0,104	70 (60,87%)	0,65 [0,42-1,01]	0,053	61 (88,41%)	4,09 [1,91-8,77]	<0,001
Afectación bilateral simultánea	147 (55,89%)	0,72 [0,50-1,02]	0,065	75 (65,22%)	OR 1,35 [0,88-2,08]	0,175	50 (72,5%)	1,92 [1,10-3,37]	0,021
ANA +	181 (68,82%)	11,90 [7,98-19,11]	<0,001	25 (21,7%)	0,28 [0,17-0,46]	<0,001	5 (7,25%)	0,08 [0,03-0,21]	p<0,001
Enfermedades inmunes asociadas	29 (11,02%)	OR 1,32 [0,73-2,38]	0,361	5 (4,35%)	OR 0,35 [0,14-0,91]	0,024	6 (8,70%)	0,85 [0,35-2,08]	0,727
	Tiempo (meses)		p	Tiempo (meses)		p	Tiempo (meses)		p
Tiempo seguimiento uveítis	74 ± 48		<0,001* (Todos) <0,001* (UNC) 0,019* (PP) *Prueba t-Student	46 ± 46		<0,001* (Todos) <0,001* (AIJ) 0,024* (PP) *Prueba t-Student	60 ± 45		0,197* (Todos) 0,019* (AIJ) 0,024* (UNC) *Prueba t-Student

Tabla 26. Características clínicas por grupos AIJ, UNC y PP.

### 6.2.3. Complicaciones

<b>Complicación</b>	<b>AIJ (263)</b>	<b>UNC (115)</b>	<b>PP (69)</b>	<b>OR AIJ vs UNC (IC 95%) p</b>	<b>OR PP vs UNC (IC 95%) p</b>	<b>OR PP vs AIJ (IC 95%) p</b>
<b>Cualquier complicación</b>	83 (31,55%)	68 (59,13%)	49 (71,01%)	<b>OR 3,13 (1,99-4,94) p&lt;0,001</b>	OR 0,59 (0,31-1,12) p=0,105	<b>OR 0,19 (0,11-0,34) p&lt;0,001</b>
<b>Sinequias</b>	61 (23,19%)	45 (39,13%)	18 (26,08%)	<b>OR 2,13 (1,32-3,41) p=0,002</b>	OR 1,82 (0,95-3,51) p=0,071	OR 0,86 (0,47-1,57) p=0,615
- Al debut	41 (15,59%)	36 (31,30%)	12 (17,39%)	<b>OR 2,50 (1,49-4,19) p&lt;0,001</b>	<b>OR 2,19 (1,05-4,58) p=0,034</b>	OR 0,87 (0,43-1,78) p=0,716
- Al finalizar	37 (14,07%)	27 (23,48%)	14 (20,29%)	<b>OR 1,90 (1,09-3,30) p=0,022</b>	OR 1,22 (0,59-2,53) p=0,594	OR 0,64 (0,33-1,27) p=0,202
<b>HTO</b>	24 (9,13%)	13 (11,30%)	10 (14,49%)	OR 1,27 (0,62-2,59) p=0,512	OR 0,75 (0,31-1,82) p=0,527	OR 0,59 (0,27-1,31) p=0,191
- Al debut	4 (1,52%)	4 (3,48%)	2 (2,90%)	OR 2,33 (0,57-9,50) p=0,408	OR 1,21 (0,22-6,77) p=1,0000	OR 0,52 (0,09-2,89) p=0,797
- Al finalizar	5 (1,90%)	4 (3,48%)	3 (4,35%)	OR 1,85 (0,49-7,03) p=0,580	OR 0,79 (0,17-3,65) p=1,00	OR 0,43 (0,10-1,84) p=0,463
<b>Glaucoma</b>	4 (1,52%)	3 (2,61%)	2 (2,90%)	OR 1,73 (0,38-7,88) p=0,470	OR 0,90 (0,15-5,51) p=1,000	OR 0,52 (0,09-2,89) p=0,797
- Al debut	0	1 (0,87%)	0	-	-	-
- Al finalizar	4 (1,52%)	2 (1,74%)	2 (2,90%)	OR 1,15 (0,21-6,35) p=0,759	OR 0,59 (0,08-4,31) p=1,000	OR 0,52 (0,09-2,89) p=0,797

<b>Catarata</b>	31 (11,79%)	25 (21,74%)	18 (26,09%)	<b>OR 2,08 (1,16-3,71)</b> <b>p=0,012</b>	OR 0,79 (0,39-1,58) p=0,500	<b>OR 0,38 (0,19-0,73)</b> <b>p=0,003</b>
- Al debut	9 (3,42%)	11 (9,56%)	3 (4,35%)	<b>OR 3,01 (1,21-7,49) p=0,013</b>	2,35 (0,63-8,74) p=0,191	OR 0,78 (0,21-2,96) p=0,997
- Al finalizar	19 (7,25%)	10 (8,70%)	13 (18,84%)	OR 1,22 (0,55-2,71) p=0,628	<b>0,41 (0,17-0,99) p=0,044</b>	<b>OR 0,34 (0,16-0,72) p=0,004</b>
<b>Edema macular</b>	9 (3,42%)	12 (10,43%)	21 (30,43%)	<b>OR 3,29 (1,34-8,04)]</b> <b>p=0,006</b>	<b>OR 0,26 (0,12-0,59)</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>OR 0,08 (0,04-0,19)</b> <b>p&lt;0,001</b>
- Al debut	2 (0,76%)	10 (8,69%)	14 (20,29%)	<b>OR 12,43 (2,68-57,68) p&lt;0,001</b>	<b>OR 0,37 (0,16-0,90) p=0,024</b>	<b>OR 0,03 (0,01-0,14) p&lt;0,001</b>
- Al finalizar	1 (0,38%)	1 (0,87%)	1 (1,45%)	OR 2,29 (0,14-36,92) p=1	OR 0,60 (0,04-9,70) p=1,000	OR 0,26 (0,02-4,22) p=0,885
<b>MER</b>	1 (0,38%)	5 (4,34%)	6 (8,69%)	<b>OR 11,91 (1,38-103,12)</b> <b>p= 0,005</b>	OR 0,48 (0,14-1,63) p=0,377	<b>OR 0,04 (0,01-0,34)</b> <b>p&lt;0,001</b>
<b>Edema de papila</b>	6 (2,28%)	8 (6,95%)	10 (14,49%)	<b>OR 3,20 (1,09-9,45)</b> <b>p=0,027</b>	OR 0,44 (0,17-1,18) p=0,096	<b>OR 0,14 (0,05-0,39)</b> <b>p&lt;0,001</b>
- Al debut	3 (1,14%)	6 (5,22%)	7 (10,14%)	<b>OR 4,77 (1,17-19,42) p=0,043</b>	OR 0,49 (0,16-1,52) p=0,207	<b>OR 0,10 (0,03-0,41) p&lt;0,001</b>
- Al finalizar	2 (0,76%)	0	0	-	-	-
<b>Neuritis óptica</b>	1 (0,38%)	3 (2,61%)	2 (2,90%)	OR 7,02 (0,72-68,20) p=0,161	OR 0,90 (0,15-5,51) p=0,907	OR 0,13 (0,01-1,43) p=0,210

- Al debut	0	3 (2,61%)	1 (1,45%)	-	OR 1,82 (0,19-17,86) p=0,602	-
- Al finalizar	1 (0,38%)	0	0	-	-	-
<b>QP banda</b>	39 (13,68%)	16 (13,91%)	10 (14,49%)	OR 0,93 [0,50-1,74] p = 0,815	OR 0,95 (0,41-2,24) p=0,913	1,03 (0,48-2,18) p=0,944
- Al debut	19 (7,22%)	13 (11,30%)	6 (8,70%)	OR 1,64 (0,78-3,44) p=0,190	OR 1,34 (0,48-3,70) p=0,573	OR 0,82 (0,31-2,13) p=0,680
- Al finalizar	34 (12,93%)	15 (13,04%)	8 (11,59%)	OR 1,01 (0,53-1,94) p=0,975	OR 1,14 (0,46-2,86) p=0,774	OR 1,13 (0,50-2,57) p=0,767
<b>Neovascularización retiniana</b>	2 (0,76%)	0	3 (4,35%)	-	-	OR 0,17 (0,03-1,03) p=0,105
<b>Neovascularización coroidea</b>	0	1 (0,87%)	2 (2,90%)	-	OR 0,29 (0,03-3,30) p=0,652	-
<b>Ptisis/Hipotonía</b>	2 (0,76%)	0	1 (1,45%)	-	-	OR 0,52 (0,05-5,83) p=1,000
- Al debut	1 (0,38%)	0	1 (1,45%)	-	-	OR 0,26 (0,02-4,20) p=0,883
- Al finalizar	2 (0,76%)	0	1 (1,45%)	-	-	OR 0,52 (0,05-5,83) p=1,000
<b>Retinosquisis</b>	1 (0,38%)	0	11 (15,94%)	-	-	<b>OR 0,02 (0,00-,16) p&lt;0,001</b>
- Al debut	0	0	7 (10,14%)	-	-	-
- Al finalizar	0	0	7(10,14%)	-	-	-

Tabla 27. Complicaciones por grupos AIJ, UNC y PP.

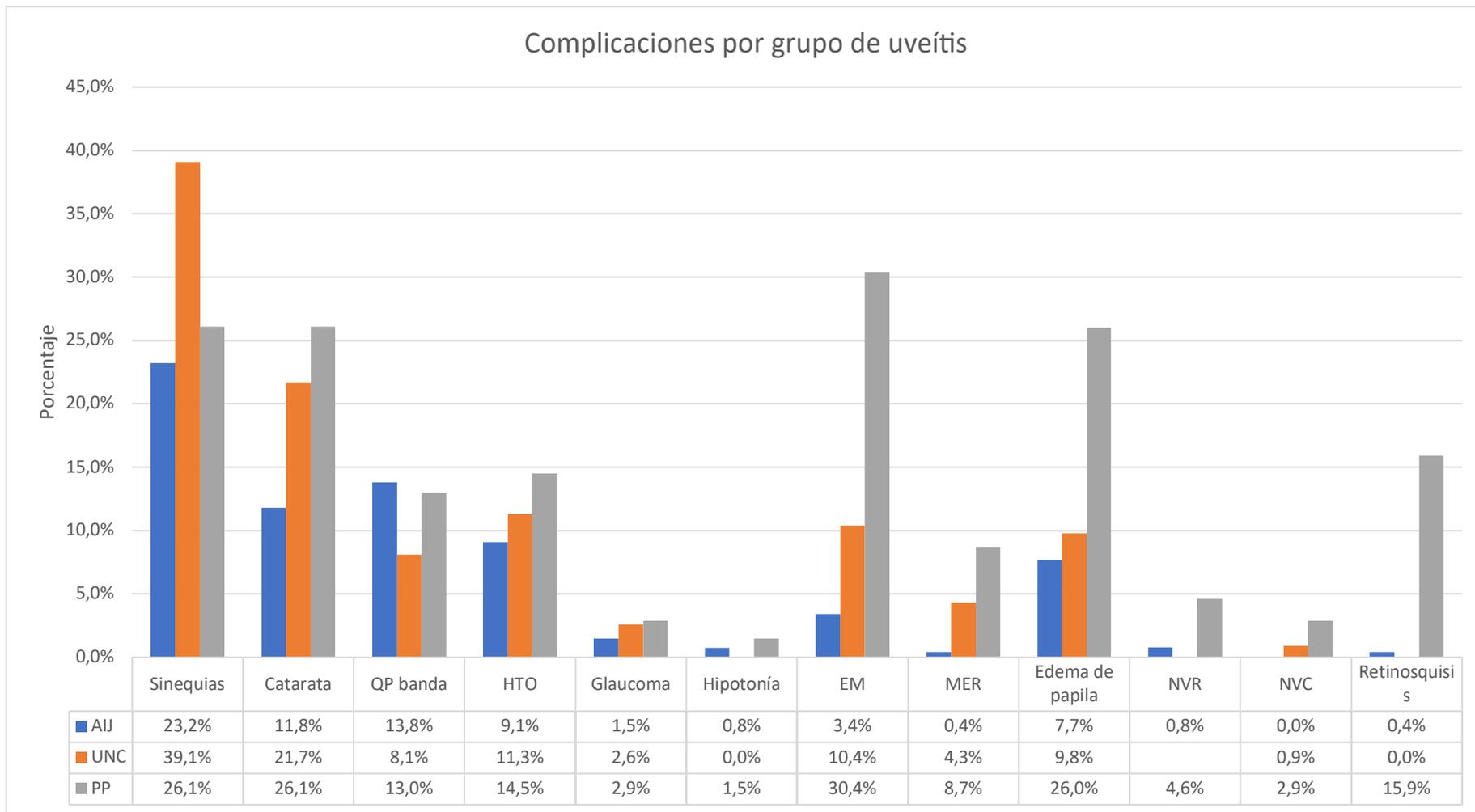


Gráfico 14. Complicaciones por grupos AIJ, UNC y PP.

6.2.3.1. Factores de riesgo para presentar complicaciones por grupos

<b>Variables asociadas con presentar complicaciones</b>	<b>General OR (95% CI) p</b>	<b>AIJ OR (95% CI) p</b>	<b>UNC OR (95% CI) p</b>	<b>PP OR (95% CI) p</b>
Presentación insidiosa	0,97 (0,68-1,39) p= 0,832	0,65 (0,36-1,16) p=0,139	<b>4,16 (1,79-9,69) p&lt;0,001</b>	1,11 (0,37-3,32) p=0,851
Duración persistente	<b>3,74 (2,53-5,53) p&lt;0,001</b>	<b>2,70 (1,52-4,80) p&lt;0,001</b>	<b>3,71 (1,68-8,23) p&lt;0,001</b>	<b>8,26 (1,87-36,49) p=0,007</b>
Curso clínico crónico	<b>2,00 (1,35-2,94) p&lt;0,001</b>	1,39 (0,77-2,51) p=0,281	<b>5,24 (2,32-11,80) p&lt;0,001</b>	0,80 (0,15-4,33) p=1,000
Presentación bilateral	<b>1,65 (1,15-2,36) p=0,007</b>	1,20 (0,71-2,04) p=0,486	1,78 (0,82-3,87) p=0,146	<b>3,19 (1,04-9,80) p=0,038</b>
Sexo masculino	<b>2,19 (1,52-3,18) p&lt;0,001</b>	<b>2,64 (1,39-5,02) p=0,002</b>	1,39 (0,66-2,94) p=0,384	1,13 (0,39-3,24) p=0,827
Enfermedad inmune	1,02 (0,57-1,83) p=0,948	0,81 (0,34-1,91) p=0,626	2,88 (0,31-26,57) P=0,613	2,16 (0,24-19,75) p=0,822
HLA-B51	1,64 (0,69-3,87) p=0,256	1,81 (0,24-13,79) p=0,562	2,47 (0,47-12,94) p=0,466	1,43 (0,14-14,35) p=0,761
HLA-B27	1,40 (0,74-2,63) p=0,295	<b>2,83 (1,09-7,34) p=0,027</b>	0,39 (0,09-1,71) p=0,359	-

ANA	<b>0,59 (0,41-0,85) p=0,004</b>	1,03 (0,59-1,81) p=0,919	<b>3,40 (1,17-9,89) p=0,020</b>	0,18 (0,19-16,88) p=0,617
Corticoides para inducir remisión	<b>4,64 (3,17-6,79) p&lt;0,001</b>	<b>3,61 (2,00-6,52) p&lt;0,001</b>	<b>4,42 (1,90-10,29) p&lt;0,001</b>	1,71 (0,48-6,05) p=0,403
Tratamiento inmunosupresor	1,39 (0,83-2,34) p=0,206	0,34 (0,07-1,53) p=0,287	<b>3,83 (1,61-9,13) p=0,002</b>	<b>3,77 (1,00-14,26) p=0,042</b>
Tratamiento biológico	<b>2,13 (1,45-3,12) p&lt;0,001</b>	<b>5,36 (2,20-13,04) p&lt;0,001</b>	<b>4,80 (2,13-10,77) p&lt;0,001</b>	2,30 (0,80-6,64) p=0,119

Tabla 28. Factores de riesgo para presentar complicaciones en algún momento.

#### 6.2.4. Tratamiento

Tratamiento	AIJ (263)	UNC (115)	PP (69)	<b>OR AIJ vs UNC (IC 95%) p</b>	<b>OR PP vs UNC (IC 95%) p</b>	<b>OR PP vs AIJ (IC 95%) p</b>
Corticoides sistémicos*	77 (29,28%)	58 (50,43%)	60 (86,96%)	<b>OR 2,46 (1,56-3,86) p&lt;0,001</b>	<b>OR 0,15 (0,07-0,34) p&lt;0,001</b>	<b>OR 0,06 (0,03-0,13) p&lt;0,001</b>
Tratamiento inmunosupresor	256 (97,34%)	84 (73,04%)	58(84,06%)	<b>OR 0,07 (0,03-0,17) p&lt;0,001</b>	OR 0,51 (0,24-1,10) p=0,085	<b>OR 6,94 (2,58-18,66) p&lt;0,001</b>
Tratamiento biológico	204 (75,57%)	57 (49,57%)	41 (59,42%)	<b>OR 0,28 (0,18-0,45) P&lt;0,001</b>	OR 0,67 (0,37-1,23) p=0,195	<b>OR 2,36 (1,34-4,14) p=0,002</b>
Tratamiento hipotensor ocular	24 (9,12%)	10 (8,70%)	11 (15,94%)	OR 0,95 (0,44-2,05) P=0,893	OR 0,50(0,20-1,25) p=0,135	OR 0,53 (0,25-1,14) p=0,101
Corticoides tópicos <3m	132 (50,19%)	46 (40,00%)	28 (40,58%)	OR 0,66 (0,42-1,03) p=0,068	OR 0,98 (0,53-1,79) p=0,938	OR 1,48 (0,86-2,53) p=0,155
Corticoides tópicos >3m	131 (49,81%)	69 (60,00%)	41 (59,42%)	OR 1,51 (0,97-2,36) P=0,068	OR 1,02 (0,56-1,88) p=0,938	OR 0,68 (0,40-1,16) p=0,155
Corticoides perioculares	8 (3,04%)	4 (3,48%)	20 (28,99%)	OR 1,15 (0,34-3,89) p=0,824	<b>OR 0,09 (0,03-0,27) p&lt;0,001</b>	<b>OR 0,08 (0,03-0,18) p&lt;0,001</b>
Corticoide intravítreo	4 (1,52%)	1 (1,45%)	7 (10,14%)	OR 0,57 (0,06-5,14) p=0,610	<b>OR 0,08 (0,01-0,65) p=0,009</b>	<b>OR 0,14 (0,04-0,48) p=0,001</b>

Intervenidos de catarata	12 (4,56%)	13 (11,30%)	4 (6,15%)	<b>OR 2,66 (1,18-6,04)</b> <b>p= 0,015</b>	OR 2,07 (0,65-1,63) p=0,324	OR 0,78(0,24-2,49) p=0,912
Intervenidos de retina	5 (1,90%)	3 (2,60%)	9 (13,04%)	OR 1,38 (0,33-5,88) p=0,959	<b>OR 0,16 (0,04-0,60)</b> <b>p=0,006</b>	<b>OR 0,09 (0,03-0,30)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Intervenidos de glaucoma	5 (1,90%)	4 (3,48%)	2 (1,44%)	OR 1,86 [0,49-7,06) p=0,576	OR 1,21 (0,22-6,77) p=1,000	OR 0,52 (0,09-2,89) p=0,797

Tabla 29. Tratamiento por grupos AIJ, UNC y PP.

\* prescritos por oftalmología o por reumatología

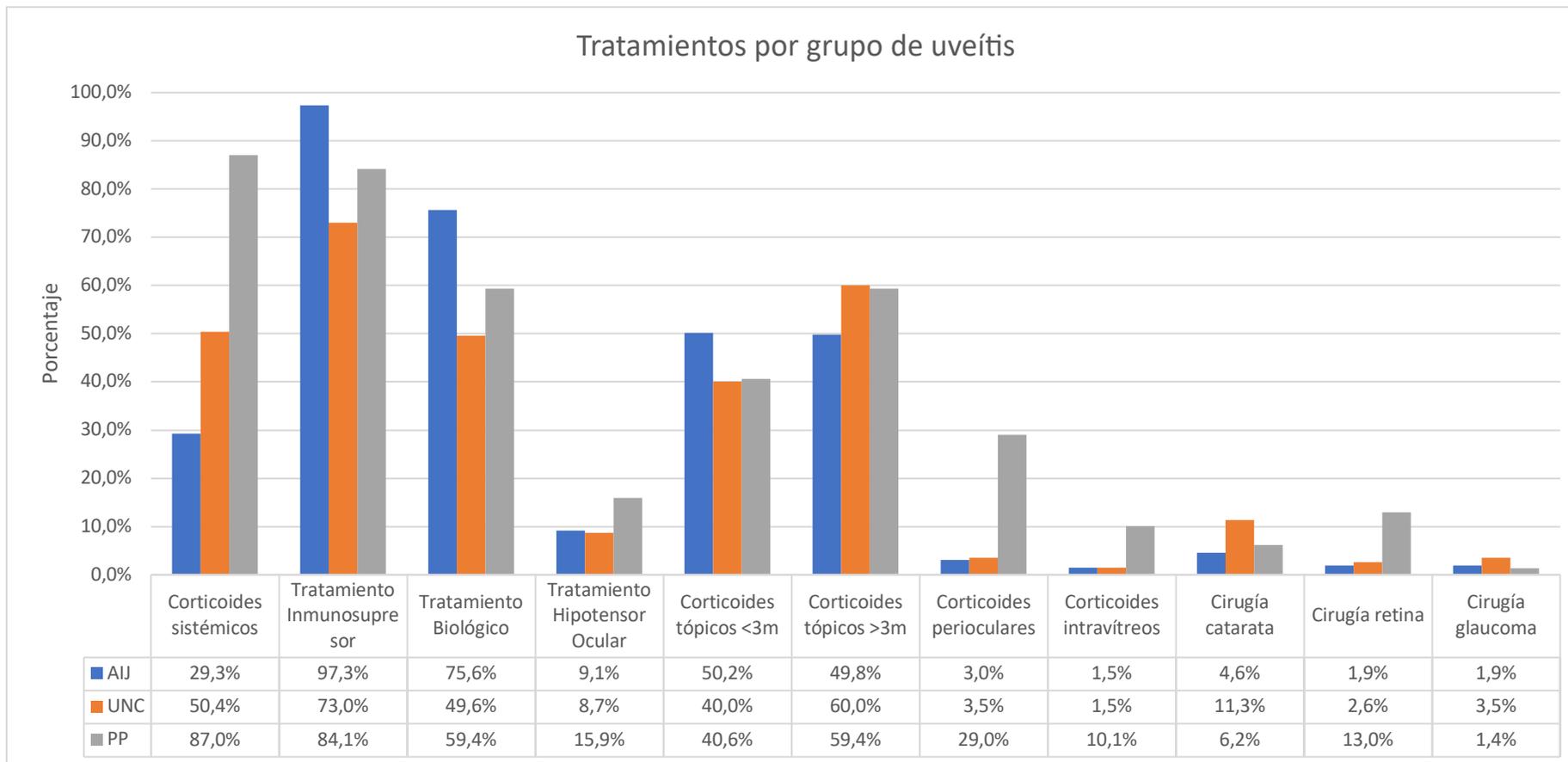


Gráfico 15. Tratamientos por grupos AIJ, UNC y PP.

### 6.2.5. Agudeza visual

Agudeza visual	AIJ (263)		UNC (115)		PP (69)	
	Debut	Final	Debut	Final	Debut	Final
<b>AV ≥ 0.5</b>	198 (75,3%)	255 (97%)	94 (81,7%)	107 (93,0%)	29 (42,0%)	64 (92,8%)
<b>AV 0.2 - 0.4</b>	11 (4,2%)	0	12 (10,4%)	2 (1,7%)	25 (36,2%)	3 (4,3%)
<b>AV ≤ 0.1</b>	7 (2,7%)	5 (1,9%)	6 (5,2%)	4 (3,5%)	15 (21,7%)	2 (2,9%)
<b>No recogido</b>	47 (17,9%)	3 (1,1%)	3 (2,6%)	2 (1,7%)	0	0

Tabla 30. Distribución de AV por grupos AIJ, UNC y PP, al debut y al finalizar.

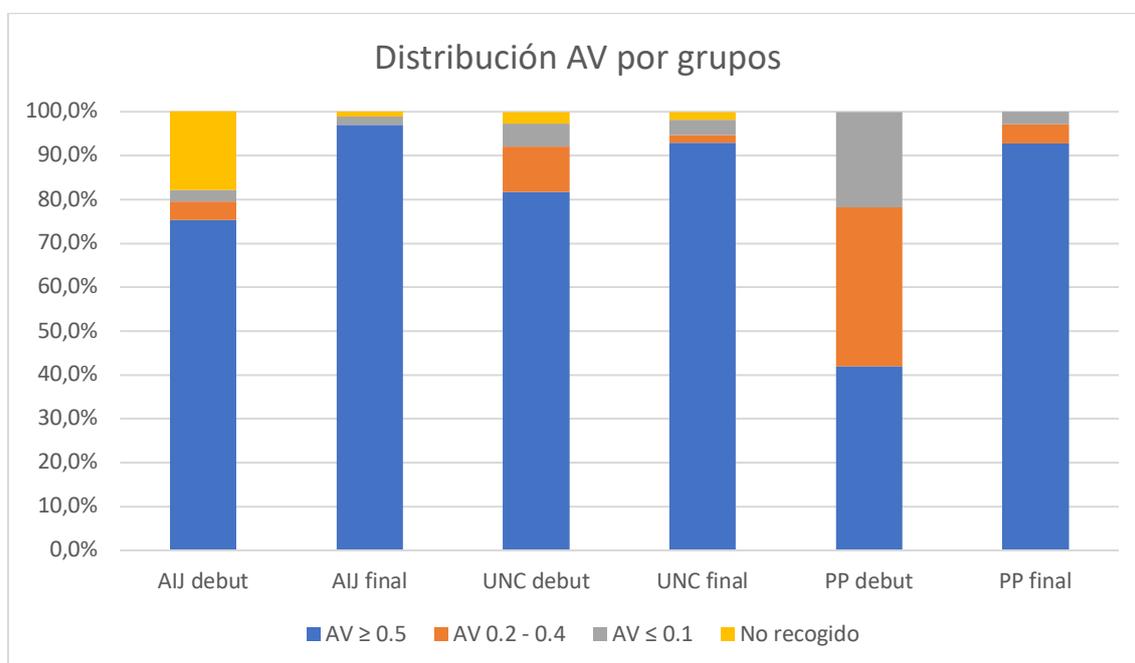


Gráfico 16. Distribución de AV por grupos AIJ, UNC y PP, al debut y al finalizar.

Disminución AV	AIJ (263)	UNC (115)	PP (69)	AIJ vs UNC OR (IC 95%) p<0,05	PP vs AIJ OR (IC 95%) p<0,05	PP vs UNC OR (IC 95%) p<0,05
AV < 0.5 al debut	18 (6,84%)	18 (15,65%)	40 (57,97%)	2,53 (1,26-5,06) p=0,007	18,77 (9,55-36,93) p<0,001	7,43 (3,71-14,88) p<0,001
AV ≤0.1 al debut	7 (2,66%)	6 (5,21%)	15 (21,74%)	2,01 (0,66-6,13) p=0,210	10,15 (3,95-26,11) p<0,001	5,05 (1,85-13,74) p<0,001
AV < 0.5 última visita	5 (1,9%)	6 (5,21%)	5 (7,25%)	2,84 (0,85-9,50) p=0,078	4,03 (1,13-14,35) p=0,021	1,42 (0,42-4,84) p=0,574
AV ≤0.1 última visita	5 (1,9%)	4 (3,48%)	2 (2,89%)	1,86 (0,49-7,06) p=0,576	1,54 (0,29-8,12) p=0,966	0,83 (0,15-4,65) p=1,000

Tabla 31. Disminución de AV por grupos AIJ, UNC y PP.

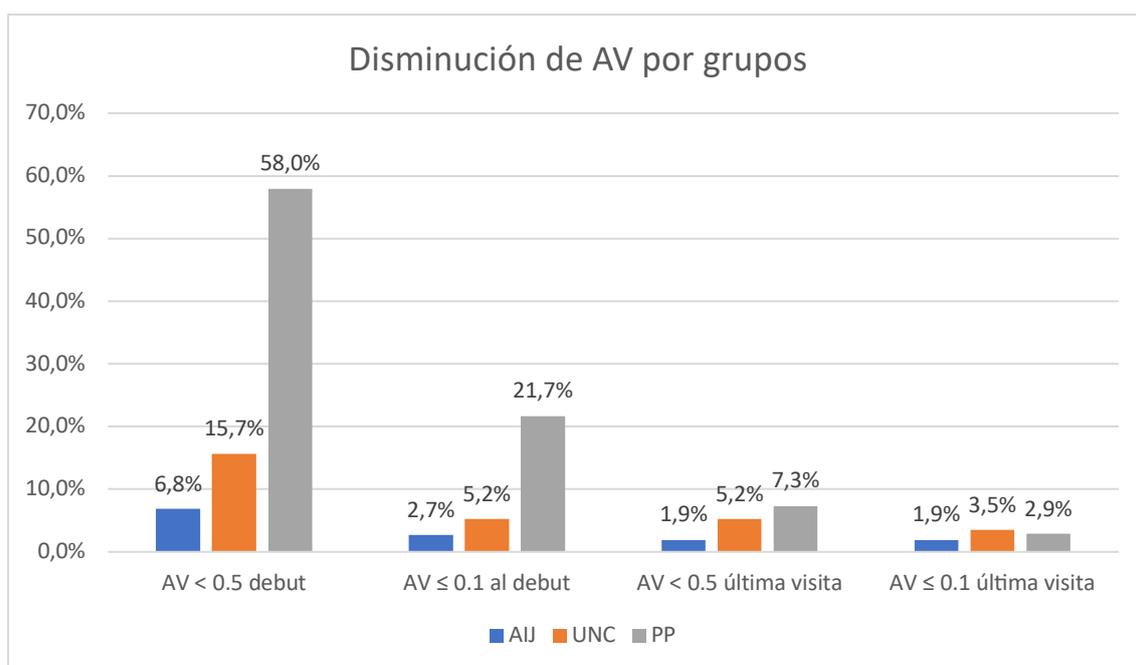


Gráfico 17. Disminución de AV por grupos AIJ, UNC y PP.

Grupo (ojos)	AIJ (263)	UNC (115)	PP (69)	AIJ vs UNC p=0,05	PP vs AIJ p=0,05	PP vs UNC p=0,05
AV inicio	0,8698 ± 0,2365	0,7587 ± 0,2862	0,4630 ± 0,3407	p < 0,001* *Prueba U de Mann-Whitney	p < 0,001* *Prueba U de Mann-Whitney	p < 0,001* *Prueba U de Mann-Whitney
AV final	0,9435 ± 0,1590	0,9130 ± 0,2118	0,8696 ± 0,2327	p = 0,257* *Prueba U de Mann-Whitney	p < 0,001* *Prueba U de Mann-Whitney	p = 0,019* *Prueba U de Mann-Whitney

Tabla 32. AV media por grupos AIJ, UNC y PP.

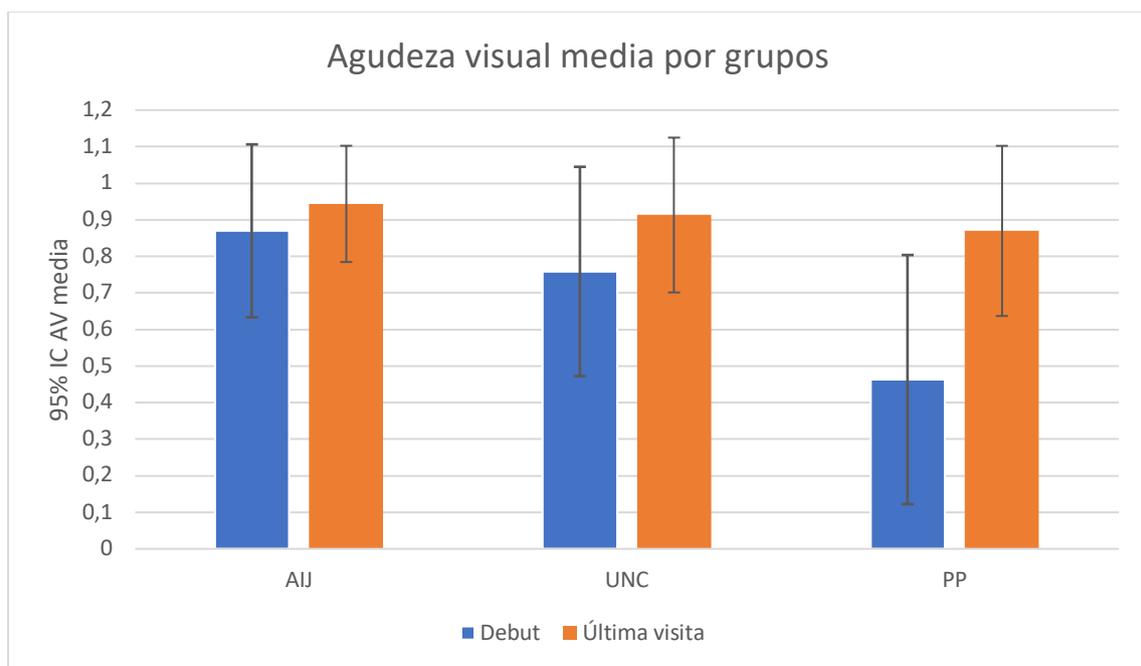


Gráfico 18. Agudeza visual media por grupos AIJ, UNC y PP.

## 7. Discusión.

### 7.1. Características epidemiológicas

El análisis de género en nuestra serie muestra una clara predominancia femenina (64,7%) acorde con otras series publicadas en medios parecidos al nuestro como Reino Unido<sup>[79]</sup> o Francia<sup>[105]</sup>, con proporciones parecidas de AIJ. Que contrasta con series asiáticas<sup>[68]</sup>, con menor proporción de AIJ, y un ratio de sexo masculino:femenino cercano a 1<sup>[68]</sup>.

Las uveítis asociadas a AIJ muestran una fuerte asociación con el sexo femenino (81,75%), ya descrita ampliamente en la literatura, mientras que las uveítis no clasificadas (49,57%) no parecen mostrar predilección por sexo. Las pars planitis tienen cierta predominancia masculina (57,97%), aunque en nuestra serie esta es algo menor que en otras publicaciones que rondan 62-68,8%<sup>[33,38]</sup>.

La edad media de debut de uveítis ( $6,64 \pm 3,84$  años) es inferior a las series publicadas consultadas incluso con porcentaje de AIJ similares (Tabla 32). Posiblemente se deba a un diagnóstico precoz de las uveítis, teniendo en cuenta que todos los datos provienen de unidades multidisciplinarias en los que la valoración oftalmológica no supone demora y en los que los protocolos de valoración y seguimiento llevan bastante tiempo establecidos. La edad de debut de enfermedad sistémica es  $3,95 \pm 3,56$  años.

Características epidemiológicas	País	Año	n	% AIJ	Sexo femenino	Edad debut de uveítis	Tiempo seguimiento
Estudio actual	España	2023	507	51,87	64,7%	$6,6 \pm 3,8$	$5,7 \pm 4,0$
Cann et al. <sup>[79]</sup>	Reino Unido	2018	166	54,81	59,6%	8,03	5
Markomichelakis et al. <sup>[180]</sup>	Grecia	2023	296	27	44,9%	$9,3 \pm 3,8$	$4,2 \pm 4,3$
Morelle et al. <sup>[105]</sup>	Francia	2019	147	55,78	74%	$7,4 \pm 4,2$	$4,3 \pm 3,2$

Yalçındağ et al. <sup>[181]</sup>	Turquía	2019	76	25	47,4%	9,5±3,9	4,2±0,7
Alzyoud et al. <sup>[182]</sup>	Jordania	2022	96	35,5	57,3%	8.4±2.4	No informado
Shin et al. <sup>[68]*</sup>	Corea del Sur	2021	155	14,83	47,7%	13	Sólo por subgrupos
Smith et al. <sup>[6]**</sup>	EEUU	2009	527	23	53,1%	9,4	
Ferrara et al. <sup>[183]***</sup>	EEUU	2019	286	40,20	62,2%	8,4	
Huynh et al. <sup>[184]****</sup> (solo uveítis anteriores)	EEUU	2023	13	47,8	65,6	7.0±4.6	4,6±4,2

Tabla 33. Comparación de características epidemiológicas entre distintos estudios.

Uveítis infecciosas: \*0,7 %, \*\*11,4%, \*\*\* 3,5%, \*\*\*\*4,5%.

En nuestro estudio, la edad media de debut de uveítis asociada a AIJ ( $4,83 \pm 3,48$  años) es significativamente menor que en UNC ( $8,57 \pm 3,15$  años) y en PP ( $8,14 \pm 2,83$  años). No encontrando diferencias entre estas dos últimas (Tabla 25). Cann et al.<sup>[79]</sup> y Huynh et al.<sup>[184]</sup> reportan resultados similares entre AIJ y UNC, mientras que Kouwenberg et al.<sup>[80]</sup> no encuentran diferencias en la edad media entre AIJ y UNC. En ambos casos la edad media de debut es mayor tanto para el grupo de AIJ como de UNC respecto a nuestra serie.

La edad media de debut de pars planitis es coherente con la literatura publicada ( $7,8-10,3$  años)<sup>[33,38]</sup> y es mayor que en el grupo de AIJ.

## 7.2. Características clínicas

### 7.2.1. Clasificación etiológica

En lo que concierne a la distribución etiológica de nuestra serie. Predominan las uveítis asociadas a enfermedad sistémica (62,3%), en especial AIJ (51,9%) oligoarticular (37,7%). Siguen en frecuencia las uveítis no clasificadas (22,7%) y las pars planitis (13,6%). El resto de las etiologías vienen detalladas en las Tablas 7-9.

En todas las grandes series consultadas realizadas en medios similares al nuestro, AIJ es la enfermedad sistémica más frecuente asociada a uveítis. En la mayoría, se incluyen uveítis infecciosas y además algunas agrupan las uveítis idiopáticas con pars planitis, por lo que las proporciones a veces no son extrapolables. Como podemos ver en la Tabla 4, en países occidentales con tasas bajas de uveítis infecciosas, la proporción de uveítis asociada a AIJ, uveítis idiopática (no clasificada) y pars planitis son comparables a nuestra serie. En estudios acotados a uveítis no infecciosas<sup>[79]</sup>, las uveítis asociadas a enfermedad sistémica suponen el 60,2%, AIJ el 54,8% y las uveítis idiopáticas el 39,8% (incluyen en este subgrupo a pars planitis). Proporciones muy similares también a nuestro estudio.

### 7.2.2. Presentación, Duración, Curso y Lateralidad.

En nuestra serie de uveítis no infecciosas, predominan las uveítis de aparición insidiosa (60,6%, gráfico 5), duración persistente (61,9%, Gráfico 6) y curso crónico (68,2%, Gráfico 7). La afectación es predominante bilateral (59,8%, Gráfico 8). Markomichelakis et al. recientemente han publicado una serie de uveítis pediátrica no infecciosa con unos porcentajes similares: presentación insidiosa 55,1%, duración persistente 50% y curso crónico 58,2%, sin embargo, reporta un porcentaje mayor de bilateralidad (79,7%). También presenta una tasa considerablemente menor de AIJ respecto a nuestro estudio.

Comparando por grupos, el inicio de forma insidiosa es más característica de las uveítis asociadas a AIJ, mientras que las UNC muestran un mayor porcentaje de presentación aguda (Tabla 26). No encontramos diferencias, en este sentido, en los pacientes con pars planitis.

Las pars planitis muestran una mayor tendencia a la persistencia y a la presentación bilateral simultánea que los otros tipos de uveítis de forma significativa (Tabla 26).

### 5.2.3. Asociación a enfermedades inmunes y datos analíticos

Las UNC muestran menor incidencia de enfermedades inmunes asociadas que el resto de uveítis. Las uveítis asociadas a AIJ muestran una gran asociación con la detección de ANA+, al contrario que los otros grupos uveítis (Tabla 26).

### 5.2.3. Clasificación anatómica

En el gráfico 9, podemos observar la distribución anatómica de las uveítis: anterior (79,1%), intermedia (14,2%), posterior (1,2%) y panuveítis (5,5%). Si la comparamos con otras grandes series de uveítis pediátrica a nivel mundial (Tabla 3): observamos una mayor tasa de uveítis anterior y menor de uveítis posterior. Se debe en parte a nuestra gran proporción de

uveítis asociada a AIJ, pero sobre todo a la inclusión de uveítis infecciosas en muchas series, con predominio de toxoplasmosis. Lo que eleva el porcentaje de uveítis posteriores y panuveítis y disminuye proporcionalmente el porcentaje de uveítis anteriores.

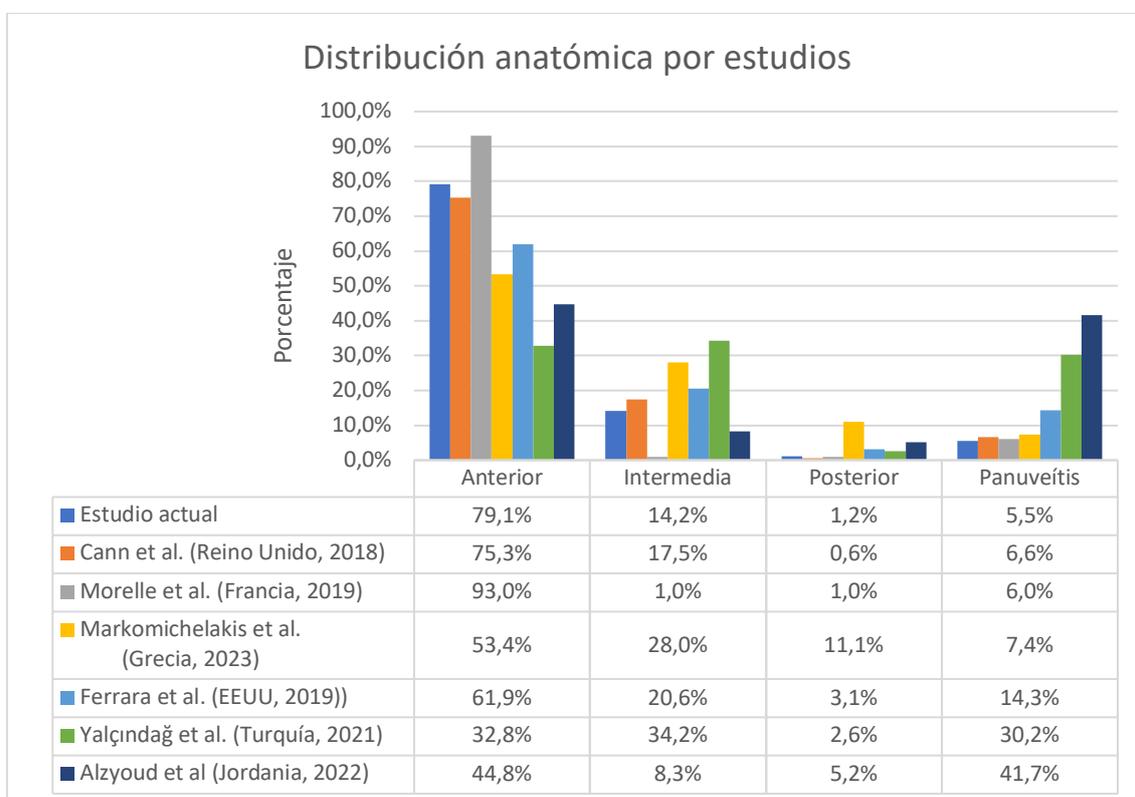


Gráfico 19 Distribución anatómica por estudios de uveítis no infecciosa.

Comparando con otros estudios de uveítis no infecciosa, nuestra distribución anatómica es muy similar a la publicada por Cann et al.<sup>[79]</sup>, difiriendo bastante en series orientales como la de Alzyoud et al.<sup>[185]</sup> o Yalçındağ et al.<sup>[181]</sup> en la que encontramos una mayor proporción de panuveítis por enfermedad de Behçet. En el resto de las publicaciones occidentales, aunque con algunas variaciones y alguna excepción como la serie de Morelle et al.<sup>[105]</sup>, con una tasa muy baja de uveítis intermedia, la mayoría de uveítis son anteriores e intermedias. Suponen en conjunto, alrededor del 80-90% de las uveítis no infecciosas en la mayoría de series.

### 7.2.3. Tiempo de seguimiento de uveítis

El tiempo medio de seguimiento de todos los pacientes es de  $68 \pm 48$  meses. Se encuentra en un rango similar a los estudios que hemos consultado, alrededor de los 4-5 años (Tabla 31).

El tiempo de seguimiento es significativamente mayor en el grupo de pacientes con AIJ ( $77 \pm 48$  meses) que en el de UNC ( $46 \pm 46$  meses), en parte debido al diagnóstico precoz de las uveítis asociadas a AIJ que implica que se sigan a estos pacientes durante más tiempo. Estos resultados siguen la misma línea que los publicados por Cann et al.<sup>[79]</sup>, mientras que Kouwenberg et al. no refieren diferencias significativas en el seguimiento comparando estos 2 grupos. Por su parte, en el grupo de PP ( $64 \pm 47$  meses) no encontramos diferencias significativas en el tiempo de seguimiento respecto a los demás pacientes en su conjunto pero sí que es significativamente mayor que en UNC y significativamente menor que en AIJ.

### 7.3. Complicaciones

De los 507 casos de uveítis no infecciosa, 231 (45.56%) presentaron complicaciones oculares en algún momento. Una cantidad baja, teniendo en cuenta que estudios similares al nuestro reportan una tasa de complicaciones entre 69-78%<sup>[105,183]</sup> con seguimientos de 7-10 años, no obstante, algunos de ellos son antiguos y desde entonces la práctica clínica ha cambiado con aparición de nuevos tratamientos más efectivos.

En el gráfico 10 observamos la distribución de todas las complicaciones. La complicación más frecuente es la formación de sinequias (23,2%). Las complicaciones con repercusión funcional más frecuentes son: la formación de cataratas (16,4%), el desarrollo de queratopatía en banda (13,8%) y el edema macular (10,3%). En casi todos los estudios consultados, las complicaciones más frecuentes son la formación de sinequias y cataratas, al igual que en nuestro estudio.

Es difícil comparar con otras series debido a la heterogeneidad metodológica de los estudios consultados. Hay pocos estudios que se centren en las uveítis pediátricas no infecciosas, puesto que la mayoría tienen en cuenta a las uveítis infecciosas o están focalizados en etiologías concretas. Además, los pocos estudios de uveítis pediátrica no infecciosa publicados, no tienen en cuenta todas las complicaciones posibles o usan definiciones distintas. Por otro lado, el porcentaje de complicaciones varía con el tiempo de seguimiento.

En la siguiente comparativa, hemos tenido en cuenta estudios más recientes sobre uveítis no infecciosa pediátrica o con tasas muy bajas de uveítis infecciosa dentro de la serie a efectos de equiparación:

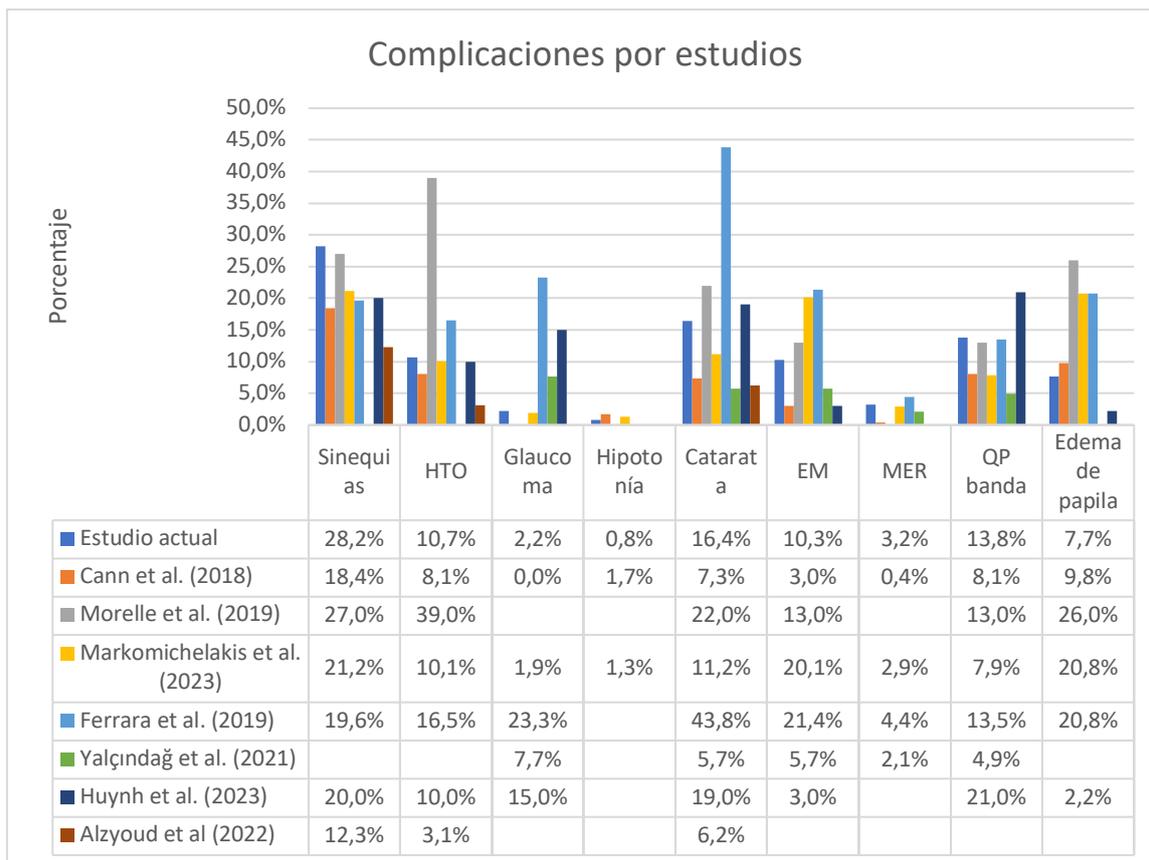


Gráfico 20. Complicaciones por estudios.

En la comparativa no se muestra el porcentaje de retinosquias ni neovascularización coroidea/retiniana y se han tenido de forma conjunta el edema de papila y la neuritis óptica debido a que la mayoría de los estudios consultados no hacen distinciones. En Markomichelakis et al. se han tenido en cuenta solo las complicaciones al debut, al no poder calcular los casos acumulados.

Al analizar el gráfico 20, podemos observar como el porcentaje de las principales complicaciones es comparable al nuestro, con tasas muy similares en la mayoría de ellas, a excepción del estudio de Ferrara et al.<sup>[183]</sup>, con mayor frecuencia de cataratas y el de Morelle et al.<sup>[105]</sup> con mayor frecuencia de hipertensión ocular. Por otra parte, nosotros reportamos una menor tasa de edema de papila.

En nuestra serie, las UNC se asocian a complicaciones oculares (59,1%) con más frecuencia que AIJ (31,6%) de forma significativa. En especial, la formación de sinequias (39,1% frente a 23,2%), cataratas (21,7% frente 11,8%), edema macular (10,4% frente a 3,4%), edema de papila (7,0% frente 2,3%) y membrana epirretiniana (4,3% frente a 0,4%) (Tabla 27, Gráfico 19). Al finalizar el estudio, no encontramos diferencias significativas en la frecuencia de cataratas o edema macular entre estos 2 grupos. Tampoco encontramos diferencias significativas ni al debut ni al finalizar en la tasa de hipertensión ocular, glaucoma y queratopatía. En este sentido, Kouwenberg et al.<sup>[80]</sup> también encuentran una mayor incidencia

de sinequias y cataratas en formas idiopáticas frente a AIJ de forma significativa. Por contrario, Cann et al.<sup>[79]</sup>, Morelle et al.<sup>[105]</sup>, Markomichelakis et al.<sup>[180]</sup> y Huynh et al.<sup>[184]</sup> describen una mayor tasa de hipertensión ocular, glaucoma y catarata en el grupo de AIJ frente a uveítis idiopáticas. En nuestra serie, la mayor asociación de UNC con complicaciones oculares al diagnóstico respecto a AIJ, puede responder a la ausencia de protocolos de screening en estos pacientes que lleva a retrasos en la derivación a unidades multidisciplinarias o también al diagnóstico en edades más precoces de las uveítis asociadas a AIJ, antes del desarrollo de potenciales complicaciones en comparación a la que encontramos en otros estudios. De hecho, como hemos visto antes, la edad media debut en nuestra serie es menor a la de otros estudios.

Las pars planitis muestran una mayor frecuencia de complicaciones oculares que el resto de grupos (71,0%). Particularmente: catarata (26,1%), edema macular (30,4%), edema de papila (14,5%), membrana epirretiniana (8,7%), neovascularización retiniana (4,6%)/coroidea (2,9%) y retinosquiasis (15,9%) (Tabla 27, Gráfico 14). Las principales complicaciones, que además son las principales causas de disminución de visión en este grupo, son la formación de cataratas y el desarrollo de edema macular. Nuestros pacientes muestran una tasa baja de catarata en comparación a publicaciones previas (20,4–41,9%)<sup>[37,38,186,187]</sup>, sobre todo teniendo en cuenta que nuestro tiempo medio de seguimiento en pacientes con pars planitis es de 5 años. En series previas encontramos un tiempo medio de seguimiento de 2,8-3,7 años, con alguna excepción<sup>[37]</sup>, que tiene un tiempo medio de seguimiento de 14,3 años y n=25. En contraste, presentamos una tasa relativamente alta de edema macular respecto a publicaciones previas (19,7-34%)<sup>[37,38,186,187]</sup> aunque varias de estas hacen referencia a edema macular visible en fondo de ojo mientras que nosotros nos referimos al edema macular subclínico detectable en OCT.

Los factores de riesgo identificados para desarrollar complicaciones oculares en algún momento son la duración persistente (OR 3,74), el curso clínico crónico (OR 2,00), la presentación bilateral (OR 1,65), el sexo masculino (OR 2,19), el uso de corticoides para inducir remisión de la enfermedad (OR 4,64) y el uso de tratamiento biológico (OR 2,13). En nuestra serie encontramos ANA + como factor protector para presentar complicaciones, pero se debe al mejor pronóstico de las uveítis asociadas a AIJ respecto al resto de uveítis incluidas en el estudio. Analizando por subgrupos el factor que invariablemente se asocia a complicaciones es la duración persistente.

Los factores que se asocian a complicaciones en AIJ son el sexo masculino, la presencia de HLA-B27, el uso de corticoides para inducir remisión y el tratamiento biológico. Mientras

que en UNC encontramos la presentación insidiosa, la presencia de ANA +, el uso de corticoides para inducir la remisión, el tratamiento inmunosupresor, el tratamiento biológico y el curso crónico (que probablemente estén relacionados con el diagnóstico más tardío de este subgrupo). Por último, en PP los factores que se asociaron a complicaciones fueron la presentación bilateral y el tratamiento inmunosupresor.

Puede que, en estos pacientes con complicaciones, se tienda a una mayor prescripción de tratamiento inmunosupresor frente a biológico debido a cierta predisposición a un manejo inicial por parte del oftalmólogo fuera de las unidades multidisciplinarias, como resultado de la ausencia de asociación sistémica. Teniendo en cuenta que, dentro de estas, el reumatólogo infantil está más familiarizado con los tratamientos biológicos.

La presencia de complicaciones se asocia de forma significativa a una peor agudeza visual tanto al debut como al finalizar al estudio (Tabla 14) y a un mayor tiempo de evolución de uveítis (Tabla 15).

## 7.4. Tratamiento

En prácticamente todos los casos (99,6%) se han usado corticoides tópicos en algún momento. Han sido tratados con corticoides perioculares el 6,9% (de estos, el 62,9% con una sola inyección) y corticoides intravítreos el 3% (de estos, el 80% sólo han requerido una dosis). El 10,3% han necesitado tratamiento con hipotensores oculares sin diferencias entre los distintos grupos. El grupo de pars planitis se observa un mayor porcentaje de uso corticoides intravítreos y perioculares que el resto de uveítis, sin diferencias entre AIJ y UNC. (Tabla 29, Gráfico 15)

El uso de tratamiento inmunosupresor en la cohorte es de 71,6% (con predominio del uso de Metotrexato, 66,3%). Comparable a la mayoría de los estudios de uveítis no infecciosas consultados, en los que la tasa de uso de inmunosupresor se encuentra alrededor del 70-80%, a excepción de Leal et al. pero que incluye un periodo de seguimiento muy corto (2 años) (Gráfico 21).

El empleo de tratamiento biológico es del 56,0% (con predominancia de Adalimumab, 46,4%). Mayor que en todos los estudios previos de uveítis no infecciosa consultados, que suelen rondar el 30-40% (Gráfico 21). La variabilidad del uso de fármacos biológicos entre distintos estudios puede estar influenciado por varios factores: Por un lado, cada país tiene su propio marco regulatorio, criterios de aprobación y políticas de acceso y reembolso en

relación con el uso de fármacos biológicos, lo que evidentemente origina disparidad. Por otro lado, la mayor o menor expansión de unidades multidisciplinarias en cada país puede influir por la mayor experiencia de los reumatólogos con el uso de tratamientos biológicos, así como, por la mayor capacidad de comunicación y consenso entre los oftalmólogos y los reumatólogos pediátricos que permiten ofrecer un tratamiento más integral y coordinado. En nuestro país, afortunadamente el tratamiento con fármacos biológicos es bastante accesible en comparación con otros muchos países, debido en parte, a las características de nuestro Sistema Nacional de Salud que asume la mayor parte del coste. Todavía se presentan muchos desafíos, como por ejemplo el alto coste que suponen y que ha favorecido un aumento del uso de biosimilares en los últimos años.

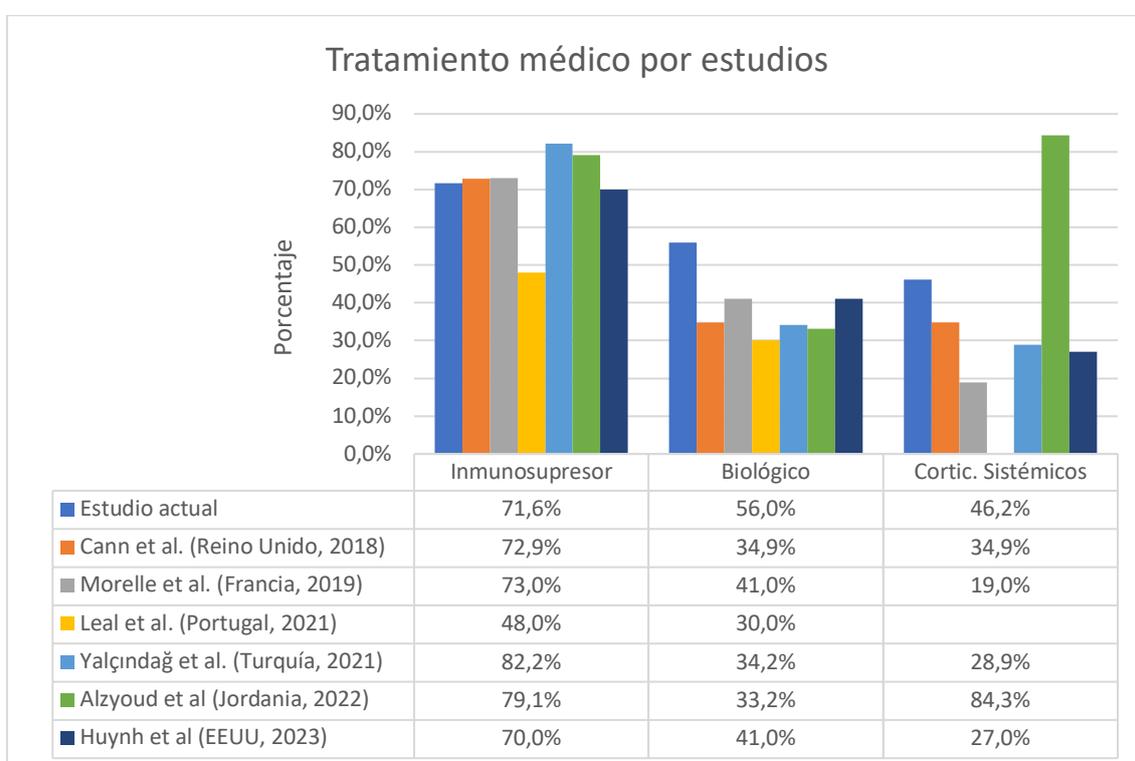


Gráfico 21. Tratamiento médico por estudios.

También el uso de corticoides sistémicos para inducir la remisión fue ligeramente más alto en nuestro estudio (46,2%) a excepción de Alzyoud et al.<sup>[185]</sup> con cifras mayores (84,3%) y en el que se aprecia una proporción considerable panuveítis (41,7%), enfermedad de Behçet (11,4%) y Vogt-Koyanagi-Harada (3,1%).

Tanto la utilización de tratamiento biológico como inmunosupresor es significativamente mayor en AIJ (75,6% y 97,3% respectivamente) que en UNC (49,6% y 73,0%, respectivamente) y en PP (84,1% y 59,4%, respectivamente). Mientras que, por el contrario,

el uso de corticoides sistémicos es considerablemente mayor en PP (87,0%) que en UNC (50,4%) o en AIJ (29,3%).

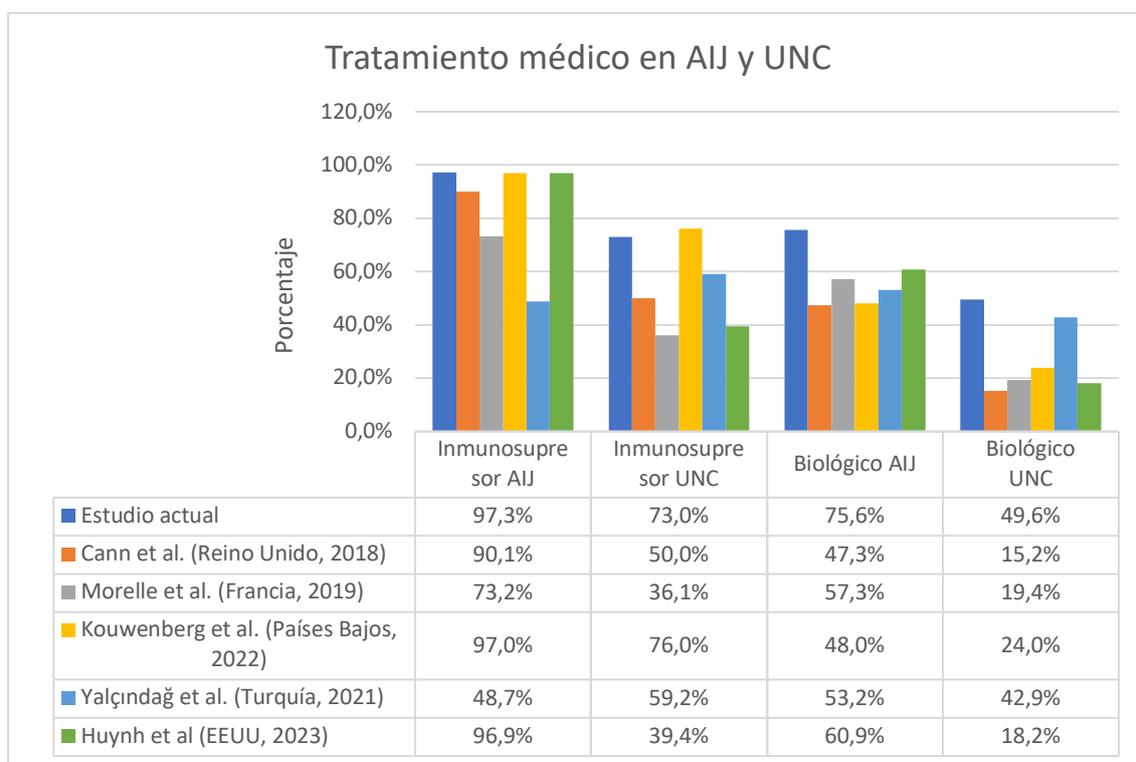


Gráfico 22. Tratamiento médico comparando AIJ y UNC entre estudios.

Si analizamos estudios recientes de uveítis no infecciosa (Gráfico 22) y nos fijamos en el uso de tratamiento inmunosupresor y biológico en pacientes con AIJ y UNC; observamos como el uso de inmunosupresores en AIJ (principalmente metotrexato) es muy constante entre países occidentales (90,1-97%) mientras que es muy variable en UNC (39,4-76%). Por contrario, el uso de biológico es muy variable tanto en AIJ (19,4%-60,9%) como en UNC (15,2-42,9%). En cualquier caso y en líneas generales, la mayoría de estudios muestran un mayor uso tanto de inmunosupresor como de biológico en AIJ respecto a UNC. Hay que tener en cuenta que, aunque son estudios publicados recientemente, la mayoría son retrospectivos y algunos de ellos presentan una cantidad considerable de casos anteriores a 2010 (siendo estos los que menor uso de biológico presentan)<sup>[105]</sup>. En 2017 se publicaron los resultados del ensayo SYCAMORE<sup>[151]</sup> que pone de manifiesto la eficacia de Adalimumab en el control de la inflamación de uveítis asociadas a AIJ. Desde entonces, se han ido publicando cada vez más estudios que avalan la escalada rápida a tratamientos biológicos en pacientes con uveítis no infecciosa diferentes de AIJ como el de Kouwenberg et al<sup>[188]</sup> que

reporta una tasa de inactividad del 91% después de una mediana de 3 meses de tratamiento con Adalimumab en pacientes con uveítis pediátricas crónicas no-AIJ.

Continuando con las pars planitis, Ozdemir et al.<sup>[187]</sup> recientemente han publicado una serie de 59 pacientes. En contraste con nuestro estudio, reportan una tasa mayor de uso de inmunosupresor (83,1%), menor de biológico (42,4%) y similar de corticoides sistémicos (84,7%). El enfoque del tratamiento de las pars planitis defendido en este estudio es similar al de nuestro entorno, se basa en el uso de anti-TNFs sólo en caso de control inadecuado de la inflamación tras inmunosupresor o en casos muy graves de inicio. Pero incluye pacientes desde 1998, lo que sumado a una posible mayor dificultad al acceso a tratamientos biológicos pueden explicar las diferencias respecto a nuestros resultados. La conclusión de que un tratamiento temprano y agresivo especialmente con biológicos, es importante a la hora de minimizar las complicaciones y preservar la visión en paciente con pars planitis, señala en la misma línea que nuestros resultados, debido al alto porcentaje de complicaciones oculares y afectación visual al diagnóstico de estos pacientes.

En lo referente a las cirugías, el 10,3% de los pacientes fue intervenido de algún tipo de cirugía. La cirugía más frecuente fue la cirugía de catarata (8,6%), seguida de cirugía de retina (8,1%) y cirugía de glaucoma (3,4%). En la literatura, el porcentaje de cirugías realizadas es muy variable: 2,8-38%<sup>[180,181,183,184]</sup>. En todos los casos, la cirugía más frecuente es la de catarata. El resto de tipo de cirugías muestra una magnitud variable, sobre todo en función de la proporción de uveítis intermedia de la serie debido al mayor número de complicaciones susceptibles de cirugía de vítreo-retina que conllevan.

En el análisis por grupos, los pacientes con UNC precisaron de cirugía de catarata (10,4%) más frecuentemente que AIJ (4,6%) de forma significativa. Sin diferencias para el resto de cirugías entre ambos grupos.

El grupo de PP fue intervenido de cirugía de retina (13%) más frecuentemente que el resto de grupos de forma significativa. No encontramos diferencias en cirugía de catarata (6,2%). Estos valores no difieren de forma notable con las publicadas por Ozdemir et al.<sup>[187]</sup> con 9,6% de cirugía de retina y 7,8% de cirugía de catarata en pars planitis.

## 7.5. Agudeza visual

En lo que concierne a los resultados visuales, la agudeza al finalizar el estudio ( $0,91 \pm 0,20$  decimal) fue mejor que al debut ( $0,76 \pm 0,31$  decimal) de forma estadísticamente significativa.

Por lo que las intervenciones realizadas parecen ser efectivas previniendo la discapacidad visual en pacientes con uveítis pediátrica no infecciosa. No debemos olvidar que medir la agudeza visual en niños puede ser difícil a ciertas edades por su limitada capacidad de concentración y cooperación que nos obliga a usar distintos optotipos y métodos. Suele mejorar con el crecimiento, por lo que puede constituir un sesgo a la hora de comparar los datos de agudeza visual al debut y al finalizar el estudio. De hecho, la tasa de agudezas no recogidas al debut es de 10,8% y al finalizar el estudio de 1,4%. Este hecho también está relacionado con el debut tan precoz en nuestra serie de las uveítis asociadas a AIJ y el predominio de este subgrupo dentro la serie (52%).

La distribución de agudeza visual parece ser más o menos similar en estudios de uveítis no infecciosa que segregan en grupos de agudeza visual para su análisis. Aunque hay que tener en cuenta que en algunos sólo constan las agudezas visuales iniciales o finales (Gráfico 23). Vemos como una proporción considerable de pacientes (72-83%) conservan agudezas visuales relativamente buenas (mayores o iguales a 0.5 decimal). Valores que son comparables a los de nuestra serie (71,6%).

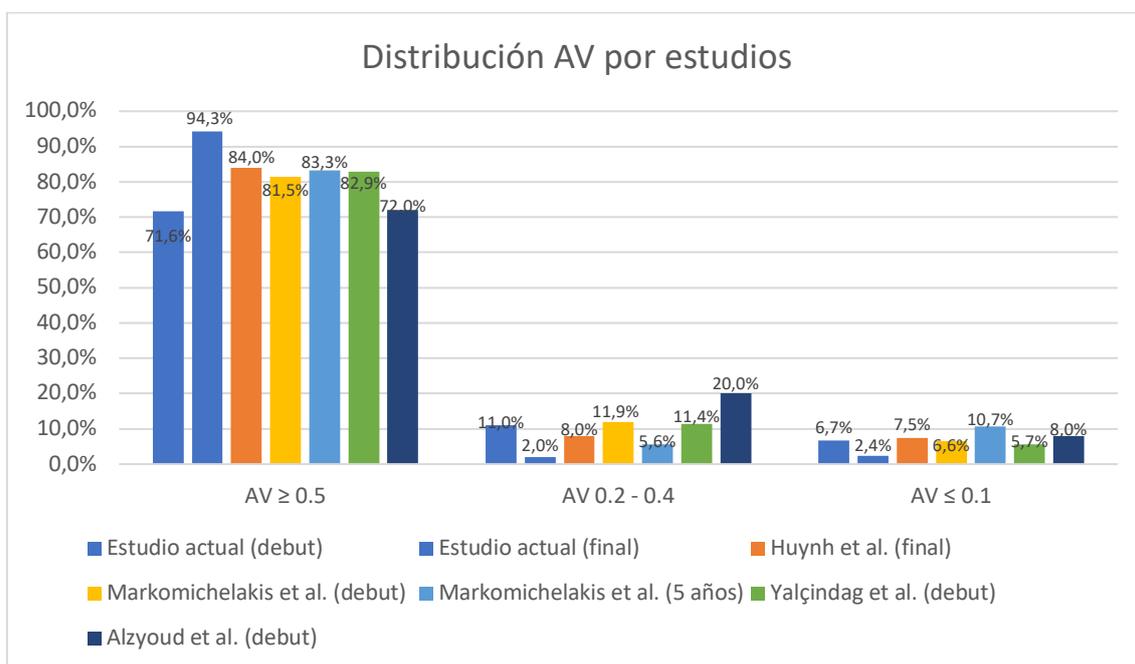


Gráfico 23. Distribución de agudeza visual por estudios.  
\*en Alzyoud et al. se ha realizado un ajuste por distinta distribución de los grupos.

La frecuencia de pacientes con disminución grave de la agudeza visual/ceguera legal (es decir AV menor o igual a 0.1 decimal) en nuestra serie es del 6,7% al debut y de 2,4 % al finalizar el estudio. La frecuencia de pacientes con ceguera legal al debut es similar a muchos estudios, situándose alrededor del 5% (Gráfico 24).

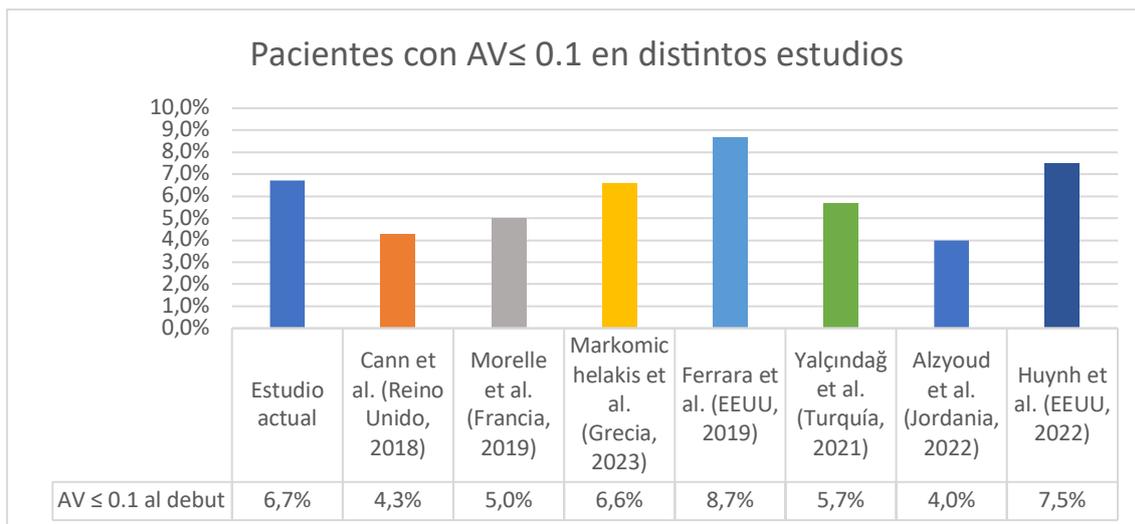


Gráfico 24. Pacientes con AV ≤ 0.1 en distintos estudios.

\*en Alzyoud et al. se ha realizado un ajuste por distinta distribución de los grupos.

Es difícil comparar los estudios en cuanto a resultados finales de agudeza visual porque hay mucha variabilidad en la metodología entre ellos: ya sea en la forma de analizar los datos, en los distintos tiempos de seguimiento o la ausencia de estudio de agudeza visual final.

La agudeza visual media al debut es considerablemente peor en el grupo de PP ( $0,46 \pm 0,34$ ) que en los demás grupos. También es ligeramente peor en UNC ( $0,76 \pm 0,29$ ) respecto a AIJ ( $0,87 \pm 0,24$ ) de forma estadísticamente significativa, siendo AIJ el grupo con mejor AV media al debut. En este sentido, se ratifica el hecho de que los protocolos de seguimiento de AIJ son útiles en la detección precoz de la uveítis, antes de la aparición secuelas y déficit visual. Sin olvidar que la enfermedad articular suele preceder frecuentemente a la uveítis lo que facilita una detección precoz.

También el grupo de PP presenta un porcentaje notable de pacientes con disminución de AV menor a 0.5 decimal (57,97%) y AV menor o igual a 0.1 decimal (21,74%), en comparación al grupo de UNC (15,65% y 5,22% respectivamente) o el grupo de AIJ (6,84% y 2,66% respectivamente) (Tabla 31, Gráfico 16-17). UNC presenta una mayor proporción de pacientes con AV inferior a 0.5 decimal que AIJ, pero sin diferencias en pacientes con AV menor o igual a 0.1 decimal. En consecuencia, se aprecia una tendencia a una presentación con buenas agudezas visuales en AIJ, déficit visual leve en UNC y una pérdida visual moderada e incluso a veces severa en PP.

Si nos fijamos en las AV medias de los distintos grupos al finalizar el estudio (Tabla 31), observamos que no hay diferencias significativas entre UNC con AIJ. En cambio, sí que es

algo peor la AV media del grupo PP frente a AIJ y a UNC. Tampoco hay diferencias en ninguno de los grupos en el porcentaje de pacientes con AV menor o igual a 0.1 decimal al finalizar, ni en el porcentaje de pacientes con AV menor a 0.5 decimal a excepción de PP con mayor porcentaje que AIJ. Comparando con otros estudios, vemos que la proporción de pacientes con PP que presentan agudezas visuales menores a 0.5 es muy estable entre los mismos (36,7-38,9%)<sup>[38,189]</sup>. De igual forma, las agudezas visuales medias de los pacientes con PP en nuestro estudio son mejores tanto al debut como en la última visita en comparación al resto de estudios, si bien no distan mucho de los publicados por Berker et al.<sup>[189]</sup> (Gráfico 26).

Por tanto, aunque la agudeza visual al debut en pacientes con UNC es peor comparada con AIJ (sin diferencias significativas en las formas con grave afectación visual, es decir, con AV menores o iguales a 0.1 decimal), al final del estudio no encontramos diferencias. Esto sugiere que, pese a que las UNC presentan una mayor tasa de complicaciones y una peor agudeza visual al debut frente a uveítis asociadas a AIJ, las intervenciones realizadas son eficaces en ambos grupos previniendo la discapacidad visual. También es posible que influya la mayor incidencia de catarata en UNC. En esta misma dirección, Kouwenberg et al.<sup>[80]</sup> reportan resultados similares entre los 2 grupos, sin diferencias significativas en la visión a largo plazo (con seguimiento de 5 años, no muy dispar al nuestro). Es más, comparando las agudezas basales y al final, tanto de uveítis asociadas a AIJ como UNC, con las publicadas por estos autores, apreciamos que la distribución de agudezas visuales no dista mucho entre sí (Gráfico 25). En otro sentido, Cann et al.<sup>[79]</sup> refieren un mayor porcentaje de discapacidad visual al debut en AIJ pero sin llegar a ser estadísticamente significativas.

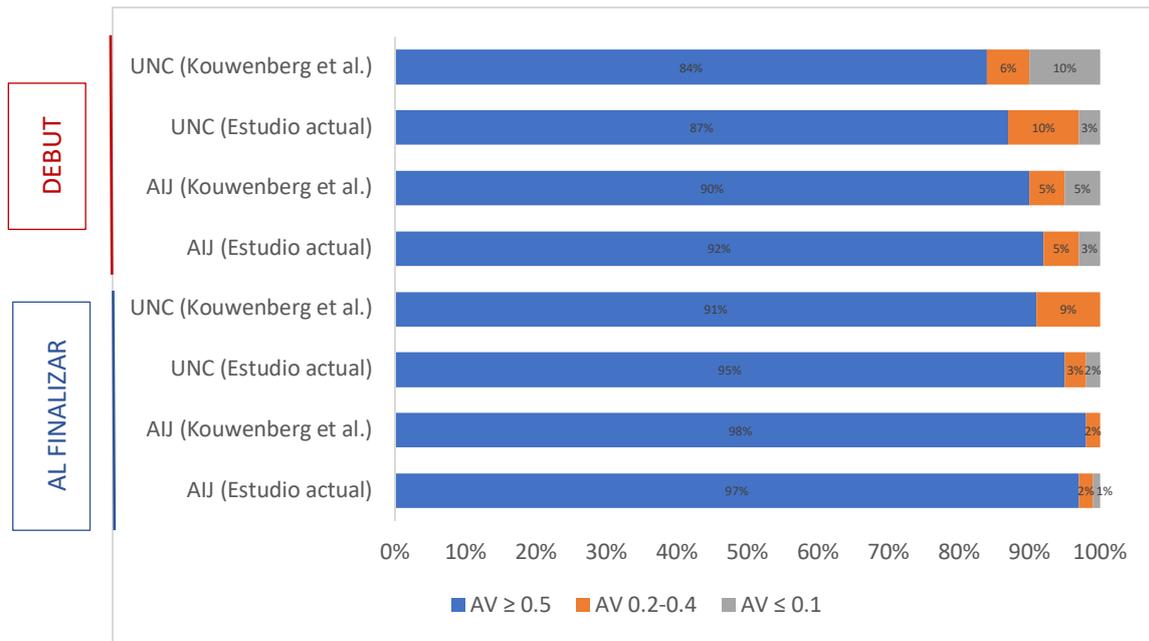


Gráfico 25. Comparación distribución de agudezas visuales de AIJ y UNC.

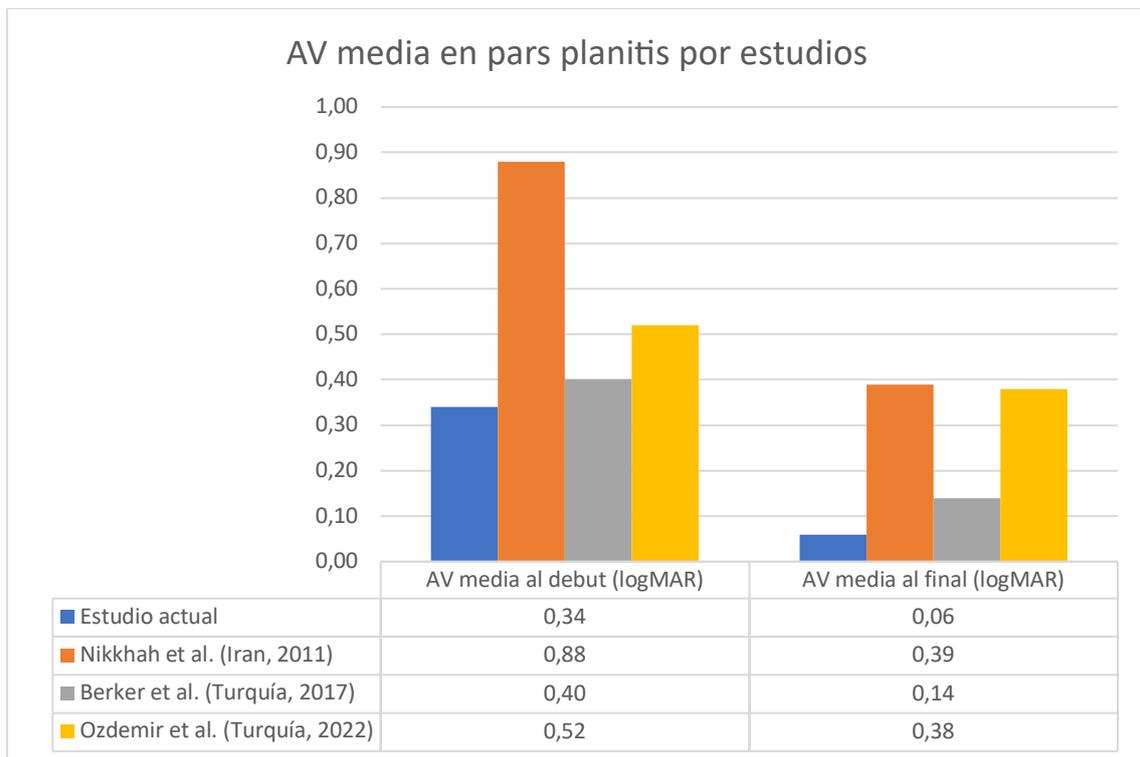


Gráfico 26. Agudeza visual media en Pars Planitis por estudios.

## 7.6. Factores de riesgo para disminución de agudeza visual

El sexo femenino es un factor que conlleva menor riesgo tanto de disminución de agudeza visual como de ceguera al debut. Mientras que, al finalizar el estudio, no encontramos diferencias significativas en cuanto a disminución de agudeza visual respecto al sexo masculino (Tabla 21, Gráfico 27). Este hecho, probablemente es debido al predominio del sexo femenino en AIJ, que en nuestra serie muestra datos de buen pronóstico.

Algunos factores relacionados con la evolución clínica (Tabla 21, Gráfico 27) que se asocian a menor agudeza visual tanto al debut como al finalizar el estudio son la duración persistente, el curso crónico y la presentación bilateral. Por otro lado, la presentación insidiosa, no se asocia a disminución de visión ni al debut ni al finalizar el estudio excepto en el subgrupo de pacientes con ceguera al debut. El curso crónico y la duración persistente son los factores clínicos que con más fuerza se asocian a disminución de visión tanto al debut como al finalizar el estudio.

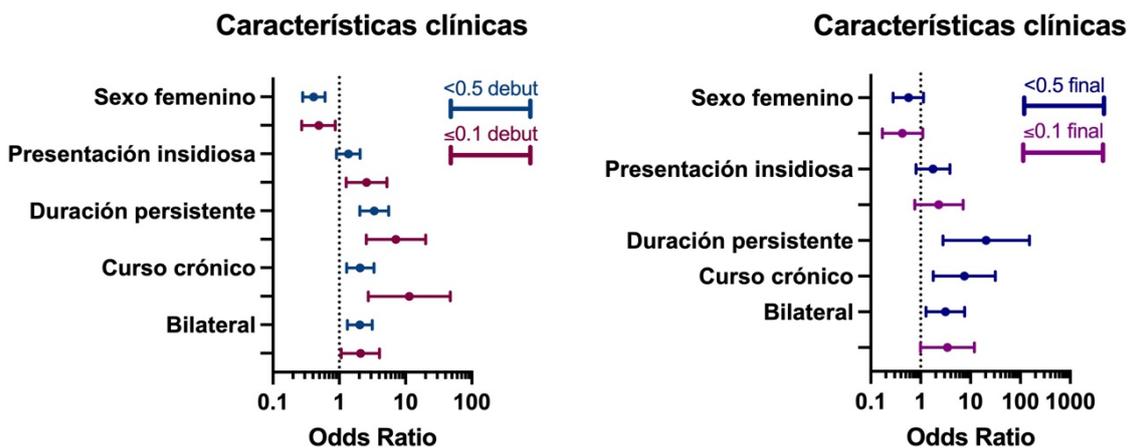


Gráfico 27. Odds ratio y 95% IC de factores relacionados con características clínicas para disminución de agudeza visual al debut y al finalizar el estudio.

En lo que respecta a la clasificación anatómica (Tabla 22, Gráfico 28): las uveítis anteriores se relacionan con menor tasa de disminución de agudeza visual al debut y al finalizar, mientras que las uveítis intermedias y panuveítis se asocian a mayor riesgo de disminución de visión y ceguera al debut. Las uveítis posteriores no muestran mayor riesgo de disminución de visión ni ceguera al debut o al finalizar respecto al resto de uveítis. De todas ellas, sólo las panuveítis se asocian a ceguera al finalizar el estudio siendo las uveítis que más fuertemente se asocian a pérdida de visión.

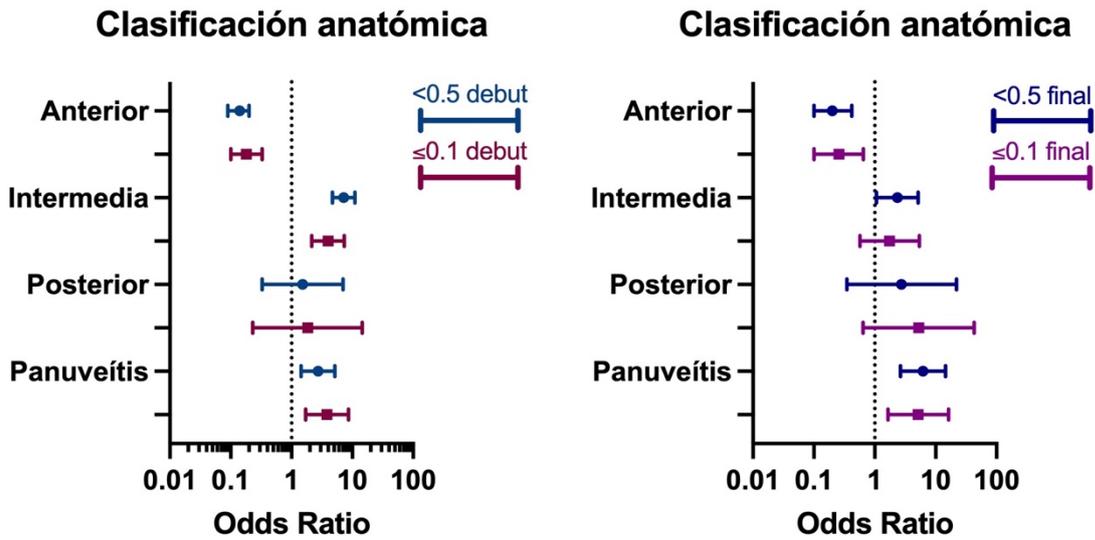


Gráfico 28. Odds ratio y 95% IC de factores relacionados con la clasificación anatómica para disminución de agudeza visual al debut y al finalizar el estudio.

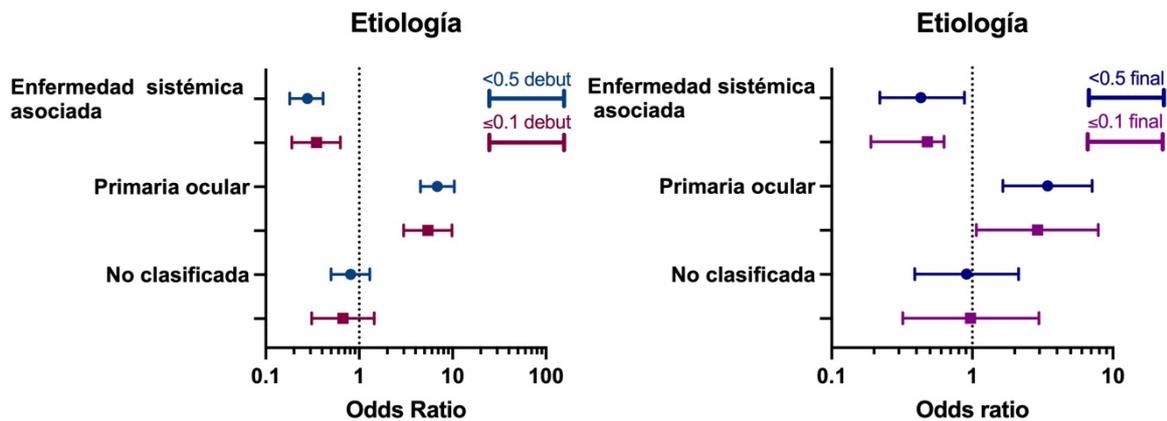


Gráfico 29. Odds ratio y 95% IC de factores relacionados con la etiología para disminución de agudeza visual al debut y al finalizar el estudio.

Si analizamos la etiología (Tabla 23, Gráfico 29), observamos como las uveítis asociadas a enfermedad sistémica, principalmente AIJ en nuestra serie, se asocian a menor pérdida de agudeza visual tanto al debut como al finalizar el estudio, mientras que, por el contrario, las uveítis propiamente oculares, principalmente pars planitis, se asocian a mayor disminución de visión. Las uveítis no clasificadas no se asocian a mayor pérdida de visión que el resto de uveítis de forma significativa. Parece plausible que la afectación sistémica esté relacionada con la instauración más precoz del tratamiento por la colaboración con el reumatólogo antes de que aparezcan complicaciones que originan disminución visual o bien que estos pacientes

previamente lleven tratamientos indicados por reumatología que favorezcan brotes más leves.

Casi todas las complicaciones (Tabla 24, Gráfico 30), se asocian a disminución de agudeza visual en el debut (excepto neuritis óptica) y al finalizar el estudio (excepto retinosquisis). Así como a disminución grave de visión tanto en el debut (a excepción de la hipertensión ocular, la retinosquisis y la neuritis óptica) como al finalizar (excepto retinosquisis y edema de papila). Estos resultados contrastan con los publicados por Cann et al.<sup>[79]</sup>, que no encuentran mayor riesgo de disminución de visión en cualquiera de las complicaciones excepto en pacientes con pérdida visual grave (agudeza visual  $\geq 1$  logMAR o  $\leq 0.1$  decimal) que si se asocian a sinequias posteriores.

Las complicaciones que con más fuerza se asocian a disminución grave de agudeza visual en el debut de nuestra cohorte, es el glaucoma y la ptisis, mientras que al finalizar el estudio además de estas, se asocian con fuerza la neovascularización retiniana y la neuritis óptica.

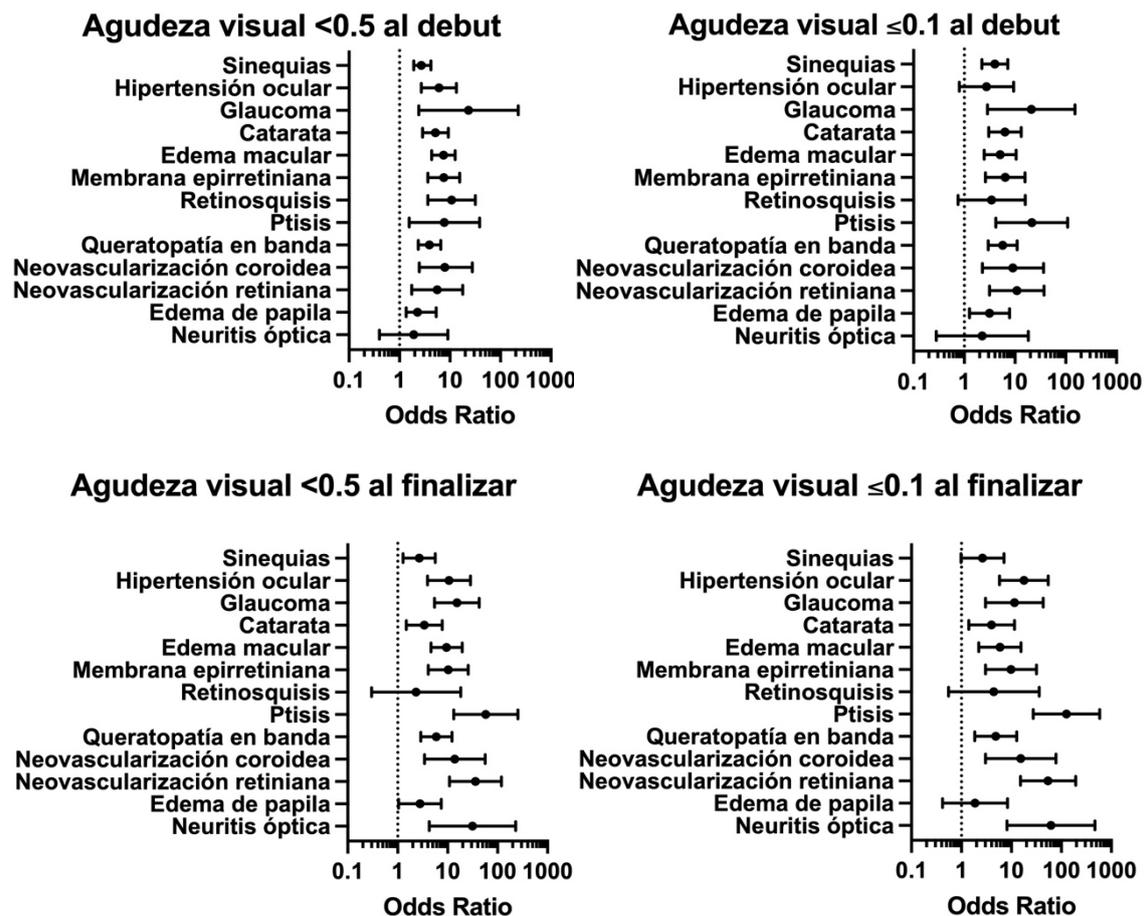


Gráfico 30. Odds ratio y 95% IC de factores relacionados con complicaciones para disminución de agudeza visual al debut y al finalizar el estudio.

## 8. Limitaciones del estudio

Los datos provienen de distintos centros, esto permite una muestra muy grande (en el momento actual, es la más grande de uveítis no infecciosa de todos los estudios consultados), en sacrificio de una mayor heterogeneidad en las distintas prácticas clínicas y que, además, se desarrollan en entornos de práctica clínica real. Así mismo, la mayoría de los centros participantes son de tercer nivel o altamente especializados, por lo que podría haber sesgos de selección, con sobreexpresión de formas graves o con menor tasa de uveítis no clasificadas que otros centros menos especializados.

El carácter voluntario de la participación y de la introducción de datos, es otro factor que podría sesgar los resultados por ser una fuente de error difícil de controlar y que supone tener que excluir pacientes del análisis en algunos casos.

Igualmente, una de las mayores limitaciones es la naturaleza retrospectiva de la cohorte y sus limitaciones propias de este tipo de estudios. Por otro lado, la duración del seguimiento ha sido distinta entre los subgrupos de uveítis asociadas a AIJ y UNC. Las complicaciones y el resultado visual de la enfermedad son factores que están intrínsecamente ligadas al tiempo de evolución de la enfermedad, en consecuencia, podría constituir otra fuente de sesgo.

En cuanto al diseño del registro, sólo tenemos datos del debut y al concluir el estudio, como resultado, no podemos obtener datos de la evolución ni determinar secuencias temporales entre las variables.

## 9. Conclusiones

- El manejo multidisciplinar y la adopción de protocolos de seguimiento y tratamiento suponen una mejora en los resultados visuales y la tasa de complicaciones en pacientes con uveítis asociada a AIJ en comparación con aquellos con uveítis no clasificada y pars planitis.
- Los factores de riesgo identificados tanto para desarrollar complicaciones oculares en algún momento como para disminución de visión son: la duración persistente, el curso clínico crónico, la presentación bilateral, el sexo masculino en caso de AIJ y el uso de corticoides para inducir remisión de la enfermedad. También se asocian a complicaciones el tiempo de evolución de la uveítis.
- Las uveítis asociadas a AIJ muestran predilección por el sexo femenino. Su presentación o detección es en edades más precoces que en el resto de uveítis. Los pacientes con AIJ muestran mejores agudezas visuales y menor frecuencia de complicaciones. Así como un menor uso de corticoides sistémicos y mayor de tratamientos biológicos e inmunosupresores.
- Las UNC no muestran preferencia por sexo y tienden a un diagnóstico más tardío con peor agudeza visual y mayor porcentaje de complicaciones oculares en cualquier momento y al debut que las uveítis asociadas a AIJ. Aunque mejoran a niveles similares al finalizar el estudio a pesar de requerir menores tasas de tratamiento biológico e inmunosupresor de forma significativa para su control.
- Los pacientes con PP muestran predilección masculina. Presentan peor agudeza visual al debut, y aunque mejoran de forma notable con el tratamiento en términos de agudeza visual y presencia de complicaciones, muestran peores resultados visuales que el resto de uveítis. Pese a no existir diferencias significativas en el uso de terapia inmunosupresora o biológica en comparación a UNC.

## 10. Bibliografía

1. Ross MH, Pawlina W. Ross. *Histología: Texto y Atlas*. 5ª edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2013.
2. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *American Journal of Ophthalmology* 2005;140(3):509-16.
3. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group Recommendations for the Evaluation of Intraocular Inflammatory Disease. *American Journal of Ophthalmology* 1987;103(2):234-5.
4. Maleki A, Anesi SD, Look-Why S, Manhapra A, Foster CS. Pediatric uveitis: A comprehensive review. *Survey of Ophthalmology* 2022;67(2):510-29.
5. Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group (IUSG) Clinical Classification of Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation* 2008;16(1-2):1-2.
6. Smith JA, Mackensen F, Sen HN, Leigh JF, Watkins AS, Pyatetsky D, et al. Epidemiology and Course of Disease in Childhood Uveitis. *Ophthalmology* 2009;116(8):1544-1551.e1.
7. Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C, Kotaniemi K, Minden K. Review for Disease of the Year: Epidemiology of Juvenile Idiopathic Arthritis and its Associated Uveitis: The Probable Risk Factors. *Ocular Immunology and Inflammation* 2013;21(3):180-91.
8. Sabri K, Saurenmann RK, Silverman ED, Levin AV. Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2008;12(6):539-45.
9. Aoust L, Rossi-Semerano L, Koné-Paut I, Dusser P. Time to diagnosis in juvenile idiopathic arthritis: a french perspective. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):43.
10. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: A long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2007;56(2):647-57.
11. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K, German Uveitis in Childhood Study Group. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology* 2007;46(6):1015-9.
12. Rypdal V, Glerup M, Songstad NT, Bertelsen G, Christoffersen T, Arnstad ED, et al. Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ophthalmology* 2021;128(4):598-608.
13. Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(3):281-90.
14. Moradi A, Stroh IG, Reddy AK, Hornbeak DM, Leung TG, Burkholder BM, et al. Risk of Hypotony in Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *American Journal of Ophthalmology* 2016;169:113-24.
15. Qian Y, Acharya NR. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Current Opinion in Ophthalmology* 2010;21(6):468-72.

16. Angeles-Han ST, Yeh S, Vogler LB. Updates on the risk markers and outcomes of severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *International Journal of Clinical Rheumatology* 2013;8(1):109-21.
17. Chia A, Lee V, Graham EM, Edelsten C. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program. *American Journal of Ophthalmology* 2003;135(6):757-62.
18. Edelsten C. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. *British Journal of Ophthalmology* 2002;86(1):51-6.
19. Tappeiner C, Klotsche J, Schenck S, Niewerth M, Minden K, Heiligenhaus A. Temporal change in prevalence and complications of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: data from a cross-sectional analysis of a prospective nationwide study. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(6):936-44.
20. Packham JC. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology* 2002;41(12):1428-35.
21. Skarin A, Elborgh R, Edlund E, Bengtsson-Stigmar E. Long-term Follow-up of Patients with Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Cohort Study. *Ocular Immunology and Inflammation* 2009;17(2):104-8.
22. Angeles-Han ST, Pelajo CF, Vogler LB, Rouster-Stevens K, Kennedy C, Ponder L, et al. Risk Markers of Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J Rheumatol* 2013;40(12):2088-96.
23. Woreta F, Thorne JE, Jabs DA, Kedhar SR, Dunn JP. Risk Factors for Ocular Complications and Poor Visual Acuity at Presentation Among Patients With Uveitis Associated With Juvenile Idiopathic Arthritis. *American Journal of Ophthalmology* 2007;143(4):647-655.e1.
24. Weiss PF, Colbert RA. Juvenile Spondyloarthritis. *Pediatric Clinics of North America* 2018;65(4):675-90.
25. Marino A, Weiss PF, Brandon TG, Lerman MA. Juvenile Spondyloarthritis: focus on uveitis. *Pediatr Rheumatol* 2020;18(1):70.
26. Goirand M, Breton S, Chevallier F, Duong NP, Uettwiller F, Melki I, et al. Clinical features of children with enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis / juvenile spondyloarthritis followed in a French tertiary care pediatric rheumatology centre. *Pediatr Rheumatol* 2018;16(1):21.
27. Hettinga YM, Scheerlinck LME, Lilien MR, Rothova A, de Boer JH. The Value of Measuring Urinary  $\beta$ 2-Microglobulin and Serum Creatinine for Detecting Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome in Young Patients With Uveitis. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(2):140.
28. Amaro D, Carreño E, Steeples LR, Oliveira-Ramos F, Marques-Neves C, Leal I. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a review. *Br J Ophthalmol* 2020;104(6):742-7.
29. Mandeville JTH, Levinson RD, Holland GN. The Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome. *Survey of Ophthalmology* 2001;46(3):195-208.
30. Saarela V, Nuutinen M, Ala-Houhala M, Arikoski P, Rönholm K, Jahnukainen

- T. Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome in Children: A Prospective Multicenter Study. *Ophthalmology* 2013;120(7):1476-81.
31. Ozdal P, Berker N, Tugal-Tutkun I. Pars planitis: Epidemiology, clinical characteristics, management and visual prognosis. *J Ophthalmic Vis Res* 2015;10(4):469.
32. Arellanes-García L, Navarro-López LP, Recillas-Gispert C. Pars planitis in the Mexican Mestizo population: Ocular findings, treatment, and visual outcome. *Ocular Immunology and Inflammation* 2003;11(1):53-60.
33. Paroli MP, Abicca I, Sapia A, Bruschi S, Pezzi PP. Intermediate Uveitis: Comparison between Childhood-Onset and Adult-Onset Disease. *European Journal of Ophthalmology* 2014;24(1):94-100.
34. Arellanes-García L, Navarro-López P, Concha-Del Río LE, Unzueta-Medina JA. Idiopathic Intermediate Uveitis in Childhood. *International Ophthalmology Clinics* 2008;48(3):61-74.
35. Raja SC, Jabs DA, Dunn JP, Fekrat S, Machan CH, Marsh MJ, et al. Pars planitis. *Ophthalmology* 1999;106(3):594-9.
36. Tang WM, Pulido JS, Eckels DD, Han DP, Mieler WF, Pierce K. The Association of HLA-DR15 and Intermediate Uveitis. *American Journal of Ophthalmology* 1997;123(1):70-5.
37. Donaldson MJ, Pulido JS, Herman DC, Diehl N, Hodge D. Pars Planitis: A 20-Year Study of Incidence, Clinical Features, and Outcomes. *American Journal of Ophthalmology* 2007;144(6):812-817.e2.
38. Nikkhah H, Ramezani A, Ahmadi H, Soheilian M, Azarmina M, Dehghan MH, et al. Childhood pars planitis; clinical features and outcomes. *J Ophthalmic Vis Res* 2011;6(4):249-54.
39. Romero R, Peralta J, Sendagorta E, Abelairas J. Pars Planitis in Children: Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Characteristics. *Journal of Pediatric Ophthalmology* 44(5):7.
40. Shetty AK, Gedalia A. Sarcoidosis in children. *Current Problems in Pediatrics* 2000;30(5):153-76.
41. Milman N, Hoffmann A, Byg KE. Sarcoidosis in children. Epidemiology in Danes, clinical features, diagnosis, treatment and prognosis. *Acta Paediatrica* 2007;87(8):871-8.
42. Milman N, Hoffmann AL. Childhood sarcoidosis: long-term follow-up. *European Respiratory Journal* 2008;31(3):592-8.
43. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *The Journal of Pediatrics* 1985;107(5):689-93.
44. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, Prieur AM, Manouvrier-Hanu S, Häfner R, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001;29(1):19-20.
45. Andreoli CM, Stephen Foster C. Vogt-Koyanagi-Harada Disease: *International Ophthalmology Clinics* 2006;46(2):111-22.
46. Tabbara KF, Chavis PS, Freeman WR. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children compared to adults: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children compared to adults. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 1998;76(6):723-6.

47. Soheilian M, Aletaha M, Yazdani S, Dehghan MH, Peyman GA. Management of Pediatric Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Associated Panuveitis. *Ocular Immunology and Inflammation* 2006;14(2):91-8.
48. Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Onder M, Gunasti S, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008;58(4):579-84.
49. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997;38(6):411.
50. Citirik M, Berker N, Songur MS, Soykan E, Zilelioglu O. Ocular findings in childhood-onset Behçet disease. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2009;13(4):391-5.
51. Maldini C, LaValley MP, Cheminant M, de Menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behçet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology* 2012;51(5):887-900.
52. Koné-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Özdogan H, et al. Clinical features of Behçet's disease in children: An international collaborative study of 86 cases. *The Journal of Pediatrics* 1998;132(4):721-5.
53. Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, Abdulaziz MA, La Cava M, Torella M, Riso D. Behçets disease in children. *Jpn J Ophthalmol* 1995;39(3):309-14.
54. Kesen MR, Goldstein DA, Tessler HH. Uveitis Associated With Pediatric Behçet Disease in the American Midwest. *American Journal of Ophthalmology* 2008;146(6):819-827.e2.
55. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D, the UBC MS Clinic Neurologists. Early onset multiple sclerosis: A longitudinal study. *Neurology* 2002;59(7):1006-10.
56. Gordon LK, Goldstein DA. Gender and Uveitis in Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Ophthalmology* 2014;2014:1-5.
57. Paroli MP, Restivo L, Ottaviani E, Nardella C, Abicca I, Spadea L, et al. Clinical Features of Infectious Uveitis in Children Referred to a Hospital-Based Eye Clinic in Italy. *Medicina* 2022;58(11):1673.
58. Garza-Leon M, Arellanes Garcia L. Ocular Toxoplasmosis: Clinical Characteristics in Pediatric Patients. *Ocular Immunology and Inflammation* 2012;20(2):130-8.
59. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LMG, Tan HK, Wallon M, et al. Ocular Sequelae of Congenital Toxoplasmosis in Brazil Compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;2(8):e277.
60. Good B, Holland CV, Taylor MRH, Larragy J, Moriarty P, O'Regan M. Ocular Toxocariasis in Schoolchildren. *Clinical Infectious Diseases* 2004;39(2):173-8.
61. Abd El Latif E, Fayez Goubbran W, El Gemai EEDM, Habib AE, Abdelbaki AM, Ammar H, et al. Pattern of Childhood Uveitis in Egypt. *Ocular Immunology and Inflammation* 2019;27(6):883-9.
62. Karma A, Seppälä I, Mikkilä H, Kaakkola S, Viljanen M, Tarkkanen A. Diagnosis

and Clinical Characteristics of Ocular Lyme Borreliosis. *American Journal of Ophthalmology* 1995;119(2):127-35.

63. Tran VT, Auer C, Guex-Crosier Y, Pittet N, Herbort CP. Epidemiology of uveitis in Switzerland. *Ocular Immunology and Inflammation* 1994;2(3):169-76.

64. Darrell RW. Epidemiology of Uveitis: Incidence and Prevalence in a Small Urban Community. *Arch Ophthalmol* 1962;68(4):502.

65. Levin MH, Pistilli M, Daniel E, Gangaputra SS, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al. Incidence of Visual Improvement in Uveitis Cases with Visual Impairment Caused by Macular Edema. *Ophthalmology* 2014;121(2):588-595.e1.

66. Gritz D. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California The Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004;111(3):491-500.

67. Dandona L. Population based assessment of uveitis in an urban population in southern India. *British Journal of Ophthalmology* 2000;84(7):706-9.

68. Shin Y, Kang JM, Lee J, Lee CS, Lee SC, Ahn JG. Epidemiology of pediatric uveitis and associated systemic diseases. *Pediatr Rheumatol* 2021;19(1):48.

69. García-Aparicio A, Alonso Martín L, López Lancho R, Quirós Zamorano R, Del Olmo Perez L, Sánchez Fernández S, et al. Epidemiology of Uveitis in a Spanish Region: Prevalence and Etiology. *Ophthalmic Epidemiology* 2021;28(3):227-36.

70. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the Worldwide Epidemiology of Uveitis. *European Journal of Ophthalmology* 2013;23(5):705-17.

71. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, Brinkman CJ, Linssen A, Alberts C, et al. Uveitis and systemic disease. *British Journal of Ophthalmology* 1992;76(3):137-41.

72. Päivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Matti Saari K. Uveitis in children: Population-based study in Finland. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2000;78(1):84-8.

73. Rothova A, van Veenendaal WG, Linssen A, Glasius E, Kijlstra A, de Jong PTVM. Clinical Features of Acute Anterior Uveitis. *American Journal of Ophthalmology* 1987;103(2):137-45.

74. Kanski J, Petty R. Chronic childhood arthritis and uveitis. *Ocular Infection and Immunity* Saint Louis: Mosby-Year Book, Inc 1996;485-93.

75. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of Uveitis. *International Ophthalmology Clinics* 2005;45(2):1-13.

76. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T, et al. Chronic Severe Uveitis: Etiology and Visual Outcome in 927 Patients from a Single Center. *Medicine* 2001;80(4):263-70.

77. Edelsten C, Reddy MA, Stanford MR, Graham EM. Visual loss associated with pediatric uveitis in english primary and referral centers. *American Journal of Ophthalmology* 2003;135(5):676-80.

78. BenEzra D. Uveitis in children and adolescents. *British Journal of Ophthalmology* 2005;89(4):444-8.

79. Cann M, Ramanan AV, Crawford A, Dick AD, Clarke SLN, Rashed F, et al. Outcomes of non-infectious Paediatric uveitis in the era of biologic therapy. *Pediatr Rheumatol* 2018;16(1):51.

80. Kouwenberg CV, Wennink RAW, Shahabi M, Bozkir I, Ayuso VKK, de Boer JH. Clinical Course and Outcome in Pediatric Idiopathic Chronic Anterior Uveitis. *American Journal of Ophthalmology* 2022;241:198-205.
81. Paroli MP, Spinucci G, Liverani M, Monte R, Pezzi PP. Uveitis in Childhood: An Italian Clinical and Epidemiological Study. *Ocular Immunology and Inflammation* 2009;17(4):238-42.
82. Siiskonen M, Hirn I, Pesälä R, Hautala T, Ohtonen P, Hautala N. Prevalence, incidence and epidemiology of childhood uveitis. *Acta Ophthalmol* 2021;99(2).
83. Kump LI, Cervantes-Castañeda RA, Androudi SN, Foster CS. Analysis of Pediatric Uveitis Cases at a Tertiary Referral Center. *Ophthalmology* 2005;112(7):1287-92.
84. Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology* 2004;111(12):2299-306.
85. Keino H, Watanabe T, Taki W, Nakayama M, Nakamura T, Yan K, et al. Clinical features of uveitis in children and adolescents at a tertiary referral centre in Tokyo. *Br J Ophthalmol* 2017;101(4):406-10.
86. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis & Rheumatism* 1998;41(5):778-99.
87. Kadayifçılar S, Eldem B, Tumer B. Uveitis in Childhood. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003;40(6):335-40.
88. de Boer J. Visual loss in uveitis of childhood. *British Journal of Ophthalmology* 2003;87(7):879-84.
89. Khairallah M, Attia S, Zaouali S, Yahia SB, Kahloun R, Messaoud R, et al. Pattern of Childhood-Onset Uveitis in a Referral Center in Tunisia, North Africa. *Ocular Immunology and Inflammation* 2006;14(4):225-31.
90. Ozdal PÇ, Sen E, Yazici A, Ozturk F. Patterns of childhood-onset uveitis in a referral center in Turkey. *J Ophthal Inflamm Infect* 2012;2(1):13-9.
91. Al-Haddad C, BouGhannam A, Abdul Fattah M, Tamim H, El Moussawi Z, Hamam RN. Patterns of uveitis in children according to age: comparison of visual outcomes and complications in a tertiary center. *BMC Ophthalmol* 2019;19(1):137.
92. Lonngi M, Aguilar MC, Ríos HA, Aristizábal-Duque CH, Rodríguez FJ, de-la-Torre A. Pediatric Uveitis: Experience in Colombia. *Ocular Immunology and Inflammation* 2016;24(4):410-4.
93. Bañares A, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, Del Castillo JMB, García J, Vargas E, et al. Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. *Arthritis & Rheumatism* 1997;40(2):358-70.
94. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Keller J, Molins B, Espinosa G, et al. Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization. *Acta Ophthalmol* 2015;93(6):561-7.
95. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of Vitreal inflammatory Activity in Intermediate and Posterior Uveitis. *Ophthalmology* 1985;92(4):467-71.

96. Fayed MA, Chen TC. Pediatric intraocular pressure measurements: Tonometers, central corneal thickness, and anesthesia. *Survey of Ophthalmology* 2019;64(6):810-25.
97. Kouwenberg CV, Blom LA, Vellinga SC, Bozkir I, De Boer JH, Ayuso VKK. The Role of the Retinal Nerve Fiber Layer Thickness on OCT in the Evaluation of Papillitis in Childhood Uveitis. *American Journal of Ophthalmology* 2023;254:62-8.
98. Nguyen AH, Mekonnen B, Kim E, Acharya NR. Clinical outcomes of pediatric macular edema associated with non-infectious uveitis. *J Ophthal Inflamm Infect* 2021;11(1):8.
99. Agarwal A, Freund KB, Kumar A, Aggarwal K, Sharma D, Katoch D, et al. BACILLARY LAYER DETACHMENT IN ACUTE VOGT-KOYANAGI-HARADA DISEASE: A Novel Swept-Source Optical Coherence Tomography Analysis. *Retina* 2021;41(4):774-83.
100. Balbaba M, Ulaş F, Postacı SA, Çeliker Ü, Gürgöze MK. Clinical and Demographic Features of Pediatric-Onset Behçet's Disease and Evaluation of Optical Coherence Tomography Findings. *Ocular Immunology and Inflammation* 2020;28(4):606-12.
101. Qu Y, Zhao C, Pei M, Liang A, Gao F, Zhang M. Anterior Segment Inflammation in Pediatric Uveitis Is Associated with Reduced Retinal Vascular Density as Quantified by Optical Coherence Tomography Angiography. *Ocular Immunology and Inflammation* 2022;30(2):392-6.
102. Elnahry AG, Hassan LM, Abdelrahman W, Abd Elmohsen MN. Optical coherence tomography angiography (OCTA) findings in juvenile idiopathic arthritis. *The Egyptian Rheumatologist* 2023;45(1):105-10.
103. Yılmaz Tuğan B, Sönmez HE. Optical coherence tomography angiography of subclinical ocular features in pediatric Behçet disease. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2022;26(1):24.e1-24.e6.
104. Abraham A, Saboo US, Ducca BL, Lawand AT, Ronconi C, Cao JH. The Detection of Occult Retinal Vasculitis on Fluorescein Angiography in Pediatric Uveitis. *Ophthalmology Retina* 2020;4(2):198-203.
105. Morelle G, Gueudry J, Uettwiller F, Wouters C, Bader-Meunier B, Robert MP, et al. Chronic and recurrent non-infectious paediatric-onset uveitis: a French cohort. *RMD Open* 2019;5(2):e000933.
106. Oray M, Khachatryan N, Ebrahimiadib N, Abu Samra K, Lee S, Foster CS. Ocular morbidities of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in adulthood: results from a tertiary center study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(9):1841-9.
107. Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA. Risk of Cataract Development among Children with Juvenile Idiopathic Arthritis-Related Uveitis Treated with Topical Corticosteroids. *Ophthalmology* 2010;117(7):1436-41.
108. Blum-Hareuveni T, Seguin-Greenstein S, Kramer M, Hareuveni G, Sharon Y, Friling R, et al. Risk Factors for the Development of Cataract in Children with Uveitis. *American Journal of Ophthalmology* 2017;177:139-43.
109. Özdal PÇ, Vianna RNG, Deschênes J. Visual Outcome of Juvenile Rheumatoid Arthritis-Associated Uveitis in Adults. *Ocular Immunology and Inflammation* 2005;13(1):33-8.

110. Jancevski M, Foster CS. Cataracts and uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21(1):10-4.
111. Van Gelder RN, Leveque TK. Cataract surgery in the setting of uveitis. *Current Opinion in Ophthalmology* 2009;20(1):42-5.
112. Gautam Seth N, Yangzes S, Thattaruthody F, Singh R, Bansal R, Raj S, et al. Glaucoma Secondary to Uveitis in Children in a Tertiary Care Referral Center. *Ocular Immunology and Inflammation* 2019;27(3):456-64.
113. Wiese C, Heiligenhaus A, Heinz C. Changes in Inflammatory Activity after Glaucoma Filtration Surgery in Children with Chronic Anterior Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation* 2016;24(4):397-401.
114. Böhm MRR, Tappeiner C, Breitbach MA, Zurek-Imhoff B, Heinz C, Heiligenhaus A. Ocular Hypotony in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis. *American Journal of Ophthalmology* 2017;173:45-55.
115. de Smet MD, Gunning F, Feenstra R. The surgical management of chronic hypotony due to uveitis. *Eye* 2005;19(1):60-4.
116. Lardenoye CWTA, van Kooij B, Rothova A. Impact of Macular Edema on Visual Acuity in Uveitis. *Ophthalmology* 2006;113(8):1446-9.
117. Massa H, Pipis SY, Adewoyin T, Vergados A, Patra S, Panos GD. Macular edema associated with non-infectious uveitis: pathophysiology, etiology, prevalence, impact and management challenges. *OPHTH* 2019;Volume 13:1761-77.
118. Eiger-Moscovich M, Tomkins-Netzer O, Amer R, Habot-Wilner Z, Kasb A, Friling R, et al. Visual and Clinical Outcome of Macular Edema Complicating Pediatric Noninfectious Uveitis. *American Journal of Ophthalmology* 2019;202:72-8.
119. Jalil A, Dhawahir-Scala FE, Jones NP. Nonprogressive Tractional Inferior Retinal Elevation in Intermediate Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18(1):60-3.
120. Malalis JF, Bhat P, Shapiro M, Goldstein DA. Retinoschisis in Pars Planitis. *Arch Ophthalmol* 2017;25(3):344-8.
121. Khaja HA. Incidence and Clinical Characteristics of Epiretinal Membranes in Children. *Arch Ophthalmol* 2008;126(5):632.
122. Fang X, Chen Z, Weng Y, Shu Z, Ni H, Jiang J, et al. Surgical outcome after removal of idiopathic macular epiretinal membrane in young patients. *Eye* 2008;22(11):1430-5.
123. Banach MJ, Hassan TS, Cox MS, Margherio RR, Williams GA, Garretson BR, et al. Clinical course and surgical treatment of macular epiretinal membranes in young subjects. *Ophthalmology* 2001;108(1):23-6.
124. Tanawade RG, Tsierkezou L, Bindra MS, Patton NA, Jones NP. VISUAL OUTCOMES OF PARS PLANA VITRECTOMY WITH EPIRETINAL MEMBRANE PEEL IN PATIENTS WITH UVEITIS. *Retina* 2015;35(4):736-41.
125. Rao P, Todorich B, Yonekawa Y, Wang J, Sobrin L, Faia LJ. Surgical Outcomes of Epiretinal Membranes in Patients with a History of Well-Controlled Preoperative Uveitis. *Ophthalmology Retina* 2018;2(3):192-6.
126. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med* 2005;353(16):1711-23.

127. Valdes LM, Sobrin L. Uveitis Therapy: The Corticosteroid Options. *Drugs* 2020;80(8):765-73.
128. Reddy A, Liu SH, Brady CJ, Sieving PC, Palestine AG. Corticosteroid implants for chronic non-infectious uveitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet] 2023 [citado 2023 ago 14];2023(1). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010469.pub3>
129. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the Use of Immunosuppressive Drugs in Patients With Ocular Inflammatory Disorders: Recommendations of an Expert Panel. *AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY* 2000;130(4).
130. Dana MR, Merayo-Llodes J, Schaumberg DA, Foster CS. Prognosticators for Visual Outcome in Sarcoid Uveitis. *Ophthalmology* 1996;103(11):1846-53.
131. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. *PLoS ONE* 2017;12(1):e0170259.
132. Simonini G, Cantarini L, Bresci C, Lorusso M, Galeazzi M, Cimaz R. Current therapeutic approaches to autoimmune chronic uveitis in children. *Autoimmunity Reviews* 2010;9(10):674-83.
133. Simonini G, Paudyal P, Jones GT, Cimaz R, Macfarlane GJ. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. *Rheumatology* 2013;52(5):825-31.
134. Yu EN, Meniconi ME, Tufail F, Baltatzis S, Foster CS, Christen WG. Outcomes of Treatment with Immunomodulatory Therapy in Patients with Corticosteroid-Resistant Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Chronic Iridocyclitis. *Ocular Immunology and Inflammation* 2005;13(5):353-60.
135. Foeldvari I, Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(2):362.
136. Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, Kaçmaz RO, Jabs DA, Levy-Clarke GA, et al. Methotrexate for Ocular Inflammatory Diseases. *Ophthalmology* 2009;116(11):2188-2198.e1.
137. Harada Y, Hiyama T, Kiuchi Y. Methotrexate Effectively Controls Ocular Inflammation in Japanese Patients With Non-infectious Uveitis. *Front Med* 2021;8:732427.
138. Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, Pujari SS, Kaçmaz RO, Levy-Clarke GA, et al. Mycophenolate Mofetil for Ocular Inflammation. *American Journal of Ophthalmology* 2010;149(3):423-432.e2.
139. Doycheva D, Deuter C, Stuebiger N, Biester S, Zierhut M. Mycophenolate mofetil in the treatment of uveitis in children. *British Journal of Ophthalmology* 2007;91(2):180-4.
140. Sobrin L, Christen W, Foster CS. Mycophenolate Mofetil after Methotrexate Failure or Intolerance in the Treatment of Scleritis and Uveitis. *Ophthalmology* 2008;115(8):1416-1421.e1.
141. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Rosenbaum JT, et al. Azathioprine for Ocular Inflammatory Diseases. *American Journal of Ophthalmology* 2009;148(4):500-509.e2.

142. Goebel JC, Roesel M, Heinz C, Michels H, Ganser G, Heiligenhaus A. Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *British Journal of Ophthalmology* 2011;95(2):209-13.
143. Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, Daniel E, Gangaputra S, Nussenblatt RB, et al. Cyclosporine for Ocular Inflammatory Diseases. *Ophthalmology* 2010;117(3):576-84.
144. Tappeiner C, Roesel M, Heinz C, Michels H, Ganser G, Heiligenhaus A. Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Eye* 2009;23(5):1192-8.
145. Murphy CC. Cyclosporine vs Tacrolimus Therapy for Posterior and Intermediate Uveitis. *Arch Ophthalmol* 2005;123(5):634.
146. 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. *American Journal of Ophthalmology* 2007;144(6):844-849.e1.
147. Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favorable Response to High-Dose Infliximab for Refractory Childhood Uveitis. *Ophthalmology* 2006;113(5):860-864.e2.
148. Rajaraman R, Kimura Y, Li S, Haines K, Chu D. Retrospective Case Review of Pediatric Patients with Uveitis Treated with Infliximab. *Ophthalmology* 2006;113(2):308-14.
149. Simonini G, Zannin ME, Caputo R, Falcini F, de Martino M, Zulian F, et al. Loss of efficacy during long-term infliximab therapy for sight-threatening childhood uveitis. *Rheumatology* 2008;47(10):1510-4.
150. Suhler EB, Adán A, Brézin AP, Fortin E, Goto H, Jaffe GJ, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. *Ophthalmology* 2018;125(7):1075-87.
151. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2017;376(17):1637-46.
152. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert Panel Recommendations for the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders. *Ophthalmology* 2014;121(3):785-796.e3.
153. Lanz S, Seidel G, Skrabl-Baumgartner A. Golimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis unresponsive to Adalimumab. *Pediatr Rheumatol* 2021;19(1):132.
154. Palmou-Fontana N, Calvo-Río V, Martín-Varillas JL, Fernández-Díaz C, Mesquida M, Adán A, et al. Golimumab in refractory uveitis associated to juvenile idiopathic arthritis: multicentre study of 7 cases and literature review. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2018;
155. Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, Meroni PL, Gerloni V. Long-term Treatment with Golimumab for Severe Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation* 2014;22(2):90-5.
156. Cordero-Coma M, Calvo-Río V, Adán A, Blanco R, Álvarez-Castro C, Mesquida M, et al. Golimumab as Rescue Therapy for Refractory Immune-Mediated Uveitis: A

Three-Center Experience. *Mediators of Inflammation* 2014;2014:1-5.

157. Tosi GM, Sota J, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol and golimumab in the treatment of non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37(4):680-3.

158. Llorenç V, Mesquida M, Sainz De La Maza M, Blanco R, Calvo V, Maíz O, et al. Certolizumab Pegol, a New Anti-TNF- $\alpha$  in the Armamentarium against Ocular Inflammation. *Ocular Immunology and Inflammation* 2014;1-6.

159. Martín-Varillas JL, Sanchez-Bilbao L, Calvo-Río V, Adán A, Hernanz I, Gallego-Flores A, et al. Long-term follow-up of certolizumab pegol in uveitis due to immune-mediated inflammatory diseases: multicentre study of 80 patients. *RMD Open* 2022;8(2):e002693.

160. Capogrosso Sansone A, Mantarro S, Tuccori M, Ruggiero E, Montagnani S, Convertino I, et al. Safety Profile of Certolizumab Pegol in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* 2015;38(10):869-88.

161. Zulian F, Balzarín M, Falcini F, Martini G, Alessio M, Cimaz R, et al. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res* 2010;62(6):821-5.

162. Marrani E, Paganelli V, de Libero C, Cimaz R, Simonini G. Long-term efficacy of abatacept in pediatric patients with idiopathic uveitis: a case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(10):1813-6.

163. Birolo C, Zannin ME, Arsenyeva S, Cimaz R, Miserocchi E, Dubko M, et al. Comparable Efficacy of Abatacept Used as First-line or Second-line Biological Agent for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-related Uveitis. *J Rheumatol* 2016;43(11):2068-73.

164. Tappeiner C, Miserocchi E, Bodaghi B, Kotaniemi K, Mackensen F, Gerloni V, et al. Abatacept in the Treatment of Severe, Longstanding, and Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 2015;42(4):706-11.

165. Maccora I, Abu Rumeileh S, Curci F, de Libero C, Marrani E, Mastrolia MV, et al. Tocilizumab and Abatacept for the Treatment of Childhood Chronic Uveitis: A Monocentric Comparison Experience. *Front Pediatr* 2022;10:851453.

166. Maleki A, Manhapra A, Asgari S, Chang PY, Foster CS, Anesi SD. Tocilizumab Employment in the Treatment of Resistant Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation* 2021;29(1):14-20.

167. Ramanan AV, Dick AD, Guly C, McKay A, Jones AP, Hardwick B, et al. Tocilizumab in patients with anti-TNF refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (APTITUDE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Rheumatology* 2020;2(3):e135-41.

168. Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Calvo I, González-Fernández MI, López-Montesinos B, Mesquida M, et al. Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Multicenter Study of Twenty-Five Patients: TCZ FOR JIA-ASSOCIATED UVEITIS. *Arthritis & Rheumatology* 2017;69(3):668-75.

169. Wennink RAW, Ayuso VK, de Vries LA, Vastert SJ, de Boer JH. Tocilizumab as an Effective Treatment Option in Children with Refractory Intermediate and Panuveitis. *Ocular Immunology and Inflammation* 2021;29(1):21-5.

170. Adán A, Mesquida M, Llorenç V, Espinosa G, Molins B, Hernández MV, et al. Tocilizumab treatment for refractory uveitis-related cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(11):2627-32.
171. Vegas-Revenga N, Calvo-Río V, Mesquida M, Adán A, Hernández MV, Beltrán E, et al. Anti-IL6-Receptor Tocilizumab in Refractory and Noninfectious Uveitic Cystoid Macular Edema: Multicenter Study of 25 Patients. *American Journal of Ophthalmology* 2019;200:85-94.
172. Miserocchi E, Modorati G, Berchicci L, Pontikaki I, Meroni P, Gerloni V. Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol* 2016;100(6):782-6.
173. Miserocchi E, Giuffrè C, Cornalba M, Pontikaki I, Cimaz R. JAK inhibitors in refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Rheumatol* 2020;39(3):847-51.
174. Ramanan AV, Guly CM, Keller SY, Schlichting DE, De Bono S, Liao R, et al. Clinical effectiveness and safety of baricitinib for the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis or chronic anterior antinuclear antibody-positive uveitis: study protocol for an open-label, adalimumab active-controlled phase 3 clinical trial (JUVE-BRIGHT). *Trials* 2021;22(1):689.
175. Zhang S, Cai Z, Mo X, Zeng H. Tofacitinib effectiveness in Blau syndrome: a case series of Chinese paediatric patients. *Pediatr Rheumatol* 2021;19(1):160.
176. Sardar E, Dusser P, Rousseau A, Bodaghi B, Labetoulle M, Koné-Paut I. Retrospective Study Evaluating Treatment Decisions and Outcomes of Childhood Uveitis Not Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *The Journal of Pediatrics* 2017;186:131-137.e1.
177. Bou R, Adán A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int* 2015;35(5):777-85.
178. Paroli MP, Del Giudice E, Giovannetti F, Caccavale R, Paroli M. Management Strategies of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Chronic Anterior Uveitis: Current Perspectives. *OPHTH* 2022;Volume 16:1665-73.
179. Armstrong RA. Statistical guidelines for the analysis of data obtained from one or both eyes. *Ophthalmic Physiologic Optic* 2013;33(1):7-14.
180. Markomichelakis NN, Aissopou EK, Chatzistefanou KI. Pediatric Non-Infectious Uveitis: Long-Term Outcomes and Complications. *Ocular Immunology and Inflammation* 2023;1-8.
181. Yalçındağ FN, Güngör SG, Değirmenci MFK, Sarıgül Sezenöz A, Özçakar ZB, Baskın E, et al. The Clinical Characteristics of Pediatric Non-Infectious Uveitis in Two Tertiary Referral Centers in Turkey. *Ocular Immunology and Inflammation* 2021;29(2):282-9.
182. Alzyoud R, Alsuwaiti M, Maittah H, Aladaileh B, Nobani M, Farhan A, et al. Pediatric Noninfectious Uveitis in a Tertiary Referral Center in Jordan: Clinical Spectrum and Immunomodulatory Treatment. *Cureus* 2022;14(6):e25841.
183. Ferrara M, Eggenschwiler L, Stephenson A, Montieth A, Nakhoul N, Araùjo-Miranda R, et al. The Challenge of Pediatric Uveitis: Tertiary Referral Center Experience in the United States. *Ocular Immunology and Inflammation* 2019;27(3):410-7.

184. Huynh E, Elhusseiny AM, Nihalani BR. Paediatric anterior uveitis management in the USA: a single-centre, 10-year retrospective chart review exploring the efficacy and safety of systemic immunomodulatory therapy. *Eye* 2023;37(7):1325-30.
185. Alzyoud R, Alsuwaiti M, Maittah H, Aladaileh B, Nobani M, Farhan A, et al. Pediatric Noninfectious Uveitis in a Tertiary Referral Center in Jordan: Clinical Spectrum and Immunomodulatory Treatment. *Cureus* [Internet] 2022 [citado 2023 jun 13]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/99391-pediatric-noninfectious-uveitis-in-a-tertiary-referral-center-in-jordan-clinical-spectrum-and-immunomodulatory-treatment>
186. Romero et al. Pars Planitis in Children: Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Characteristics. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2007;44(5):288-93.
187. Ozdemir HB, Ozdal PC. Clinical characteristics and treatment of pars planitis: an adalimumab experience. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022;260(2):561-9.
188. Kouwenberg CV, Koopman-Kalinina Ayuso V, De Boer JH. Clinical benefits and potential risks of adalimumab in non-JIA chronic paediatric uveitis. *Acta Ophthalmologica* [Internet] 2022 [citado 2024 may 14];100(4). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.15012>
189. Berker N, Sen E, Elgin U, Atilgan CU, Dursun E, Yilmazbas P. Analysis of clinical features and visual outcomes of pars planitis. *Int Ophthalmol* 2018;38(2):727-36.

## 11. Producción científica relacionada

- Mesa-del-Castillo, P., Yago Ugarte, I., Bolarín, J. M., Martínez, D., López Montesinos, B., Barranco González, H., ... Sánchez Sevilla, J. L. (2024). Childhood-Onset Non-Infectious Uveitis in the “Biologic Era”. Results From Spanish Multicenter Multidisciplinary Real-World Clinical Settings. *Ocular Immunology and Inflammation*, 1–11.