



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

***EXPERIENCIA EN EL USO DE INMUNOSUPRESORES
EN UVEÍTIS AUTOINMUNE PRIMARIA EN RELACIÓN AL
NÚMERO DE RECAÍDAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.***

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. DANIELA JAZMÍN LÓPEZ ORTIZ

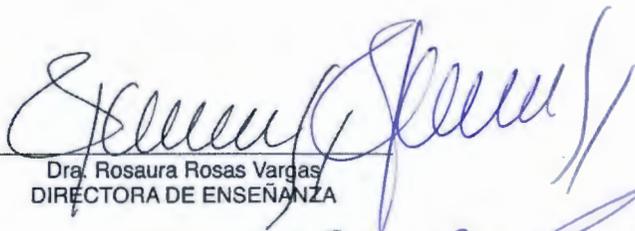
TUTORES DE TESIS:

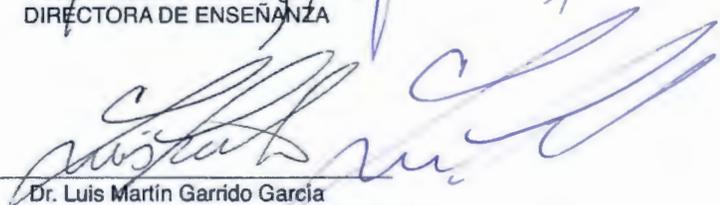
**DR. JOSE ALONSO GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ
M. EN C. LUISA DÍAZ GARCÍA**

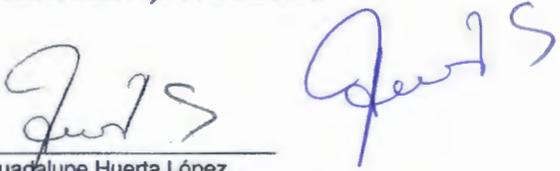


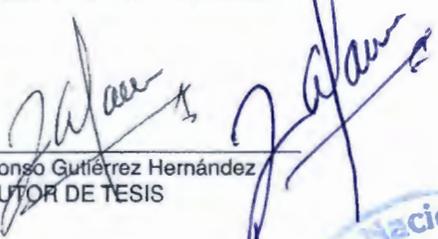
MÉXICO, D.F. JULIO 2013

**EXPERIENCIA EN EL USO DE INMUNOSUPRESORES EN UVEÍTIS
AUTOINMUNE PRIMARIA EN RELACIÓN AL NÚMERO DE RECAÍDAS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**


Dra. Rosaura Rosas Vargas
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


Dr. Luis Martín Garrido García
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


Dr. José Guadalupe Huerta López
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIAS E
INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA


Dr. José Alonso Gutiérrez Hernández
TUTOR DE TESIS


M.C. Luisa Díaz García
TUTOR METODOLÓGICO



ÍNDICE

	PÁGINA
Resumen	4
Introducción	5
Antecedentes	6
Planteamiento del Problema	13
Justificación	13
Pregunta de Investigación	14
Objetivos	14
Población objetivo	14
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	15
Metodología	15
Variables	16
Análisis estadístico	17
Consideraciones éticas	17
Factibilidad	17
Resultados	18
Discusión	24
Bibliografía	31
Anexo I	34
Anexo II	36

EXPERIENCIA EN EL USO DE INMUNOSUPRESORES EN UVEÍTIS AUTOINMUNE PRIMARIA EN RELACIÓN AL NÚMERO DE RECAÍDAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

Tutor clínico: José Alonso Gutiérrez Hernández (Médico Adscrito al Servicio de Inmunología)

Tutor metodológico: Luisa Díaz García

Tesista: Daniela Jazmín López Ortiz (Residente de segundo año de Alergia e Inmunología Clínica Pediátricas) para obtener el Título de Subespecialidad en Alergia e Inmunología Clínica Pediátricas.

RESUMEN:

Introducción. La uveítis es causa de ceguera del 10% de pacientes menores de 40 años, y 2.2-13% corresponden a pacientes pediátricos. Habitualmente asociado a causas sistémicas, puede presentarse como uveítis autoinmune primaria (UAP) o idiopática, con afección bilateral y curso insidioso, frecuentes en edad pediátrica, en quienes la evolución es agresiva con pronóstico visual incierto. En niños la inflamación ocular se descubre en etapas tardías y con complicaciones asociadas. El grupo "Standardization Uveitis Nomenclature (SUN)" realizó un consenso de criterios diagnósticos y clasificación para estandarizar conceptos y comparar evolución, manifestaciones, y respuesta a tratamiento. La meta del tratamiento es inactivar la enfermedad logrando la remisión. Los esteroides han sido base del tratamiento pero por sus efectos adversos se han buscado otras opciones terapéuticas como los inmunosupresores sistémicos. Escasas referencias objetivas permiten estandarizar hallazgos en pacientes con uveítis para definir el diagnóstico y su evolución. No hay marcadores biológicos que definan la actividad de la enfermedad y el momento ideal para suspender un inmunosupresor garantizando menor probabilidad de recaída. El pronóstico dependerá de un diagnóstico oportuno, un seguimiento constante y un tratamiento efectivo que disminuyan la probabilidad de recaídas que impactan en la agudeza visual. Los esteroides frenan la evolución y el inmunosupresor elegido consolidará el avance reduciendo los efectos adversos asociados. No encontramos estudios comparativos en población mexicana entre inmunosupresores utilizados en UAP. Se busca documentar la evolución y recaídas, que implican el uso de dosis altas de esteroides, mayores secuelas y una merma en la calidad de vida. La falla de los fármacos de primera línea hace contemplar otras opciones como los biológicos, incrementando costos de atención.

El Instituto Nacional de Pediatría (INP) recibe casos de uveítis en población infantil referidos tardíamente con daño importante y secuelas irreversibles. Los servicios de Inmunología y Oftalmología trabajan en conjunto para definir la mejor opción terapéutica. La evolución de los pacientes no es predecible y se requiere un tratamiento agresivo que frene la progresión y minimice efectos adversos. Hasta ahora se ignora la evolución de los pacientes tratados con uno u otro inmunosupresor. Este estudio busca conocer la evolución de los pacientes con UAP que hayan recibido tratamiento con los inmunosupresores disponibles en nuestro medio y comparar la frecuencia de recaídas con cada uno de ellos.

Objetivo. Describir la evolución (número de recaídas) de los pacientes con el uso de los diferentes inmunosupresores, y como objetivo específico comparar recaídas entre los diferentes inmunosupresores utilizados.

Tipo de estudio. Cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de UAP durante el periodo comprendido de 1999 a 2011, en población menor de 18 años al diagnóstico tratados por los servicios de Oftalmología y/o Inmunología en el INP, que ameritaron tratamiento con inmunosupresor (indicado por el servicio de Inmunología), durante el periodo referido.

Análisis estadístico. Se presentaron estadísticas descriptivas, en el caso de variables cualitativas se reportaron frecuencias y proporciones; y en el caso de las cuantitativas, medidas de tendencia central y de dispersión.

Resultados. De 552 expedientes revisados, 33 tuvieron diagnóstico de UAP y ameritaron tratamiento inmunosupresor. La prevalencia fue del 52% en género masculino, y una edad promedio al diagnóstico de 6.5 años. La afección fue bilateral en el 76% y en un mismo porcentaje la inflamación fue intermedia. El 51% de los pacientes ameritó un solo fármaco inmunosupresor. Hubo un total de 60 eventos de uso de inmunosupresor durante la evolución. La azatioprina y ciclofosfamida fueron los fármacos más utilizados, con un mayor promedio de tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el inicio del tratamiento, y una duración promedio de tratamiento más prolongada. En el 80% de los eventos hubo recaídas, con mayor frecuencia en estos dos fármacos. El 32% de los eventos reportados logró la remisión y fueron estos mismos inmunosupresores los que lograron suspender tratamiento por esa razón. El mayor lapso de tiempo promedio de duración de remisión se presentó en un caso tratado con micofenolato de mofetilo, pero como evento independiente fue un tratado con ciclofosfamida.

Conclusiones: Los resultados reflejan mayor remisión con azatioprina y ciclofosfamida, los más utilizados en la población de estudio, con porcentaje similar de recaídas. Especial atención merece el micofenolato de mofetilo, pues aunque en esta serie sólo un paciente logró la remisión, tuvo la mayor duración. El resto de este grupo aún continuaba con tratamiento al momento de estudio, pero presentaron menor porcentaje de recaídas. Se requerirán estudios posteriores de este grupo para documentar su evolución, pues aunque el costo del micofenolato es una limitante, si demuestra mayor remisión con menor duración del tratamiento, el costo-beneficio será favorable. No se encontraron reportes en la literatura que analizaran la respuesta al tratamiento en pacientes con UAP, por lo que otras manifestaciones extraoculares pudieran haber orientado la decisión de utilizar uno u otro fármaco, y no sólo la inflamación ocular. No hay tendencia a apoyar algún fármaco en específico, los resultados son variables. Tal vez la respuesta y tolerancia no dependa en sí mismo del fármaco sino de la propia actividad de la enfermedad, tiempo de evolución, daño al diagnóstico y características inherentes a cada paciente. Estos resultados son preliminares, buscando abrir líneas futuras de investigación con estudios prospectivos con suficiente poder estadístico para hacer una sugerencia de manejo sólida en cuanto al tratamiento inmunosupresor de los pacientes con uveítis que repercuta positivamente en la calidad de vida final de los pacientes.

EXPERIENCIA EN EL USO DE INMUNOSUPRESORES EN UVEÍTIS AUTOINMUNE PRIMARIA EN RELACIÓN AL NÚMERO DE RECAÍDAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

Tutor clínico: José Alonso Gutiérrez Hernández (Médico Adscrito al Servicio de Inmunología)

Tutor metodológico: Luisa Díaz García

Tesista: Daniela Jazmín López Ortiz (Residente de segundo año de Alergia e Inmunología Clínica Pediátricas) para obtener el Título de Subespecialidad en Alergia e Inmunología Clínica Pediátricas.

INTRODUCCIÓN

La uveítis es una patología que afecta el tracto uveal y se clasifica, según el segmento afectado, en anterior, media, posterior o panuveítis. Es una causa importante de morbilidad ocular afectando 1 en 1000 individuos de la población, siendo la segunda causa de ceguera adquirida. Aunque la población infantil abarca entre un 5 y 10% del total de los casos de uveítis, se ha sugerido que la evolución en pacientes pediátricos es más agresiva que en adultos, lo que da lugar a serias complicaciones, con la pérdida bilateral de la visión a corta edad como la más grave de ellas, por lo que el diagnóstico oportuno y tratamiento son vitales para la preservación de la visión y el desarrollo de los pacientes.

La mayoría de los pacientes inicia el cuadro entre los 6 y los 10 años, edad importante en el desarrollo escolar. La rápida progresión y el desarrollo de complicaciones en los primeros años de la enfermedad precisan un diagnóstico temprano y un tratamiento agresivo.

La etiología más frecuente de la uveítis crónica no infecciosa en los niños es autoinmune, para lo que se han propuesto modelos de tratamientos que incluyen esteroides e inmunosupresores, y recientemente agentes biológicos. Se considera el uso de inmunosupresores como coadyuvante de los esteroides (como agentes ahorradores de los mismos) en aquellos pacientes que por la severidad del cuadro se espera un peor pronóstico con monoterapia. Existen pocos estudios clínicos que comparan el uso de uno u otro inmunosupresor para inducción de la remisión de la uveítis autoinmune, y no hay alguno que reporte la incidencia de recaídas con uno u otro agente.

Es por esto que buscamos comparar la evolución de los pacientes con uveítis autoinmune no asociada a patologías sistémicas, de acuerdo al inmunosupresor que se haya elegido como tratamiento inicial en los servicios de Oftalmología e Inmunología en el Instituto Nacional de Pediatría (INP). Esto nos brindará una visión respecto a los tratamientos disponibles en el INP con la finalidad de identificar el mejor tratamiento inmunosupresor en términos de eficacia, mejorar el pronóstico de los pacientes con uveítis autoinmune; de esta manera limitar las secuelas y la discapacidad visual mejorando así su calidad de vida.

ANTECEDENTES

Definición de uveítis. La uveítis se refiere a la inflamación del tracto uveal o tejido medio del ojo, que incluye el iris (iritis), el cuerpo ciliar (ciclitis) y la coroides (coroiditis) (1-3). Se considera que la uveítis es una causa de ceguera de aproximadamente el 10% de los casos en países desarrollados, similar a la causada por diabetes o glaucoma. A diferencia de estas entidades, así como de la degeneración macular senil, la incidencia de uveítis no tiene relación alguna con la edad. Es una patología que afecta predominantemente a pacientes menores de 40 años, con un curso agudo o crónico, y anatómicamente se cataloga según su localización en anterior, intermedia o posterior. La incidencia rara vez se reporta en pacientes menores de 5 años o inicio después de los 30 años (4-7).

Epidemiología. En la población pediátrica es una entidad infrecuente pero muy seria, con potenciales complicaciones graves, incluso la pérdida de la visión. Los pacientes pediátricos engloban entre el 2.2 y el 13% de los pacientes de clínicas de uveítis, considerando en algunas series predisposición por el sexo femenino aunque en otras se determina una relación hombre:mujer de 2:1 (3,7-8). Su diagnóstico y tratamiento oportunos son vitales para la preservación de la visión. La uveítis es frecuentemente asociada a causas sistémicas subyacentes, como la artritis reumatoide juvenil; pero un gran número de casos no presentan otros signos o síntomas, denominándose idiopáticos o primarios. Estos casos son frecuentes en la edad pediátrica, con un curso crónico o insidioso, en su mayoría con afección bilateral, y de un 8 a 22% de ellas con localización intermedia en la población general y hasta un 33% en edad pediátrica (2,7,9).

El pronóstico visual en los niños es incierto, a diferencia de los adultos en quienes la evolución es, por lo general, favorable. Se ha sugerido una evolución más agresiva en pacientes pediátricos que con frecuencia lleva a una pérdida de la visión, pues se reporta una baja incidencia en la remisión de la enfermedad y son pocos los datos concernientes a la resolución del padecimiento en niños, considerando además los cambios en la actividad de la enfermedad en etapas de adolescencia y adultez. Desgraciadamente, la inflamación ocular en niños con frecuencia se descubre en etapas tardías de la enfermedad por una revisión "rutinaria" o disminución en la agudeza visual, en menor frecuencia por síndrome de ojo rojo o dolor, casi siempre con complicaciones asociadas (8-10).

Fisiopatología. El ojo se considera un sistema inmunológicamente privilegiado, y es evidente en un ojo normal cuando antígenos extraños son introducidos o al colocar injertos celulares en el ojo y no hay rechazo. Por lo anterior, las alteraciones inmunológicas como las uveítis son una respuesta inmune sistémica inusual. Existen cuatro capas en el ojo que pueden asociarse a procesos inmunológicos: a) *porción anterior* (lágrima y conjuntiva, barrera primaria contra aeroalergenos, químicos y agentes infecciosos); b) *esclera* (constituida por colágena, involucrada en patología reumática de tejido conectivo); c) *úvea* (muy vascularizada, producción de humor acuoso y potenciales reacciones inflamatorias asociadas a complejos inmunes circulantes y reacciones de

hipersensibilidad mediadas por células); d) *retina* (extensión funcional del sistema nervioso central). Las células inflamatorias constituyen la clave en la uveítis, al igual que definir como se programan para invadir el ojo y causar complicaciones tales como sinequias, cataratas, glaucoma, opacificación de humor vítreo, edema macular, desprendimiento de retina y neuritis óptica. La presencia de células inflamatorias es una característica común en todas las uveítis, independientemente de la etiología. La falla en la efectividad de la respuesta inmune pudiera deberse a la naturaleza y función de las células presentadoras de antígenos oculares, la integridad de la barrera hemato-ocular y la presencia de un microambiente intraocular inmunomodulador (7,11).

Clasificación y diagnóstico. La clasificación de las uveítis dependerá de su localización, inicio, simetría, continuidad y relación con complicaciones, así como la asociación con patologías específicas que tienden a manifestarse con uveítis aunque entre un 29 y 50% de los casos se consideran idiopáticas. La uveítis crónica anterior es la más frecuente en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil (AIJ), pero una forma muy similar puede ocurrir en niños sin patología sistémica asociada. Los términos "agudo" y "crónico" se han utilizado inconsistentemente en la literatura y variablemente para referirse al inicio de la uveítis, la duración de los periodos de actividad y el curso de la enfermedad. Se ha consensado que dichos términos deben reservarse para describir el curso clínico de la uveítis y otros términos serán utilizados para describir el inicio de la misma (súbito o insidioso) o la duración de los periodos de actividad (limitado o persistente). El grupo "Standardization Uveitis Nomenclature (SUN)" realizó un consenso para la identificación de criterios diagnósticos para uveítis específicas y clasificación de acuerdo al sitio de inflamación pues hasta ahora los criterios de clasificación según sitio de afección son limitados, al igual que en relación al grado de inflamación y pronóstico. La estandarización de dichos criterios busca poder comparar estudios realizados en diversos centros, su correlación y replicación; y con esto una mejor comprensión de la evolución clínica y manifestaciones para poder evaluar objetivamente la respuesta a los diversos tratamientos. La razón del porque algunos pacientes desarrollan un curso crónico de la enfermedad aún está por determinarse, pero es un hecho que no se debe a un tratamiento inadecuado (1,2,12-13).

Hasta este momento se han desarrollado criterios provisionales para las uveítis, sólo para patologías específicas que aún no son validadas. Por otro lado existen criterios para enfermedades sistémicas en las que la uveítis es una manifestación importante (espondiloartropatías, AIJ y enfermedad de Behcet) pero no son criterios para uveítis en sí mismos. Actualmente la clasificación más utilizada es la propuesta por el "International Uveitis Study Group (IUSG)" basada en la localización anatómica de la inflamación. Sin embargo, su uso podría resultar ambiguo y no provee criterios para el diagnóstico de entidades específicas. El esquema de clasificación para la inflamación intraocular utiliza una escala ordinal que va del 0 al 4+, pero existen al menos 4 sistemas para la celularidad en cámara anterior, tres para flare en cámara anterior, dos para celularidad vítrea y tres para detritus vítreos. Aunque son sistemas similares hay diferencias y los grados van de 0 a 9. Por lo anterior es difícil comparar resultados de diversos centros y como se mencionó previamente, unificar conceptos (13).

A pesar de ser un padecimiento con una incidencia menor en niños que adultos, el diagnóstico se obstaculiza pues los pacientes pediátricos habitualmente no refieren síntomas, pues son muy sutiles o casi imperceptibles (fotofobia, hiperemia conjuntival, dolor, disminución de la agudeza visual perceptible, lagrimeo), por lo que al momento de la valoración inicial el proceso inflamatorio es más severo y con mayores complicaciones que implican un riesgo para la visión. Hasta en un 70 u 80% la afección es bilateral al diagnóstico, y una tercera parte de los pacientes que debutan con uveítis unilateral, eventualmente desarrollarán afección en el ojo contralateral. La sintomatología variará según la localización anatómica, y no existe alguna manifestación patognomónica. A la exploración ocular es frecuente encontrar inflamación anterior, formación de fibrina, precipitados queráticos, queratopatía en banda y endotelio patía (este último más frecuente en pacientes con pars planitis), sugiriendo una etiología autoinmune de base. La celularidad en cámara anterior o flare habitualmente es leve y no excede 1+ o 2+ de la nomenclatura del SUN. En la mayoría de los casos se observan sinequias al momento del diagnóstico (2,7,12).

Complicaciones. Con frecuencia, las complicaciones están presentes al momento del diagnóstico, sugiriendo una mayor incidencia de las mismas al inicio de la enfermedad que durante el seguimiento y hasta un 33% de los pacientes tendrán una pérdida severa de agudeza visual (12,14). Dentro de las más comunes se incluyen las sinequias, cataratas, queratopatía en banda, glaucoma y edema macular crónico (7,14). Las sinequias se observan con mayor frecuencia en pacientes con evolución crónica comparados con los casos agudos. La incidencia de las cataratas y el grado de opacidad correlaciona con la duración de la actividad de la enfermedad (7,10). Se ha observado una relación directa entre el sitio de afección y la presencia de complicaciones, siendo mayor al momento del diagnóstico en pacientes con panuveítis o uveítis anterior que en aquellos con afección posterior. En pacientes con uveítis crónica anterior, con y sin AIJ, se consideró la presencia de flare en cámara anterior como hallazgo predictivo de complicaciones y pérdida de visión durante el seguimiento. El grado de celularidad puede ser variable, desde exudados algodonosos blanco-amarillentos ("copos de nieve"), que con el tiempo forman placas coalescentes ("bancos de nieve") y se extienden circunferencialmente incluso hasta retina posterior. Su presencia sugiere una entidad más severa y con mayor probabilidad de desarrollar edema macular. Se han identificado factores de riesgo asociados a la enfermedad en el momento de la presentación y a eventos adversos durante el seguimiento, y por lo general los pacientes con uveítis idiopática presentan inflamación más severa e involucro ocular más extenso (7,12,15). Existen otros factores clínicos asociados a complicaciones y/o pérdida de visión como la asociación a manifestaciones sistémicas (ej. AIJ, ANA positivo); menor edad (diagnóstico tardío con complicaciones más severas por síntomas no percibidos por pacientes pequeños); duración de la enfermedad y el intervalo entre el inicio de la enfermedad y la instauración del tratamiento; causando cambios irreversibles (cataratas, glaucoma, etc.) que ensombrecen el pronóstico visual de los pacientes (12, 16).

Tratamiento. La meta del tratamiento en la uveítis se orienta a la inactivación de la enfermedad, evaluando a corto plazo si la inflamación ha mejorado o empeorado. La SUN considera que un descenso en dos "niveles" de inflamación implica mejoría (13). La uveítis crónica con frecuencia recae poco tiempo tras la suspensión del tratamiento (27.3%), y casi en un mismo porcentaje (26.4%) no es posible suspenderlo por la persistencia del proceso inflamatorio, de acuerdo a los resultados obtenidos en una serie reportada por Smith y cols. (14). Por lo anterior se considerará en "remisión" los casos en que exista inactividad por al menos tres meses tras suspender todo tratamiento (13).

Se han intentado identificar perfiles de citocinas o polimorfismos de nucleótidos asociados a la predisposición para la cronicidad y/o desarrollo de complicaciones que comprometan la visión. En teoría, la identificación de dichas variantes de polimorfismos daría lugar a formas más precisas de predecir el pronóstico de la enfermedad y la respuesta a los tratamientos en pacientes con inflamación intraocular (10). Desde los años 70's se han diseñado modelos de estudio para uveítis donde se han identificado linfocitos T CD4+ y otras citocinas como mediadores críticos de inflamación intraocular, de donde han derivado las opciones potenciales de tratamiento. El uso de terapia inmunosupresora en los casos de inflamación ocular es un aspecto que implica un gran reto en el manejo de los pacientes, pues requiere considerar varios aspectos para definir el medicamento de elección: grado y localización del proceso inflamatorio, sintomatología, agudeza visual y posibilidades de mejoría, estado general y confiabilidad del paciente en el apego al tratamiento.

Los esteroides han sido la base del tratamiento para patologías oculares inflamatorias pues son rápidos, efectivos y fácilmente disponibles, inhibiendo inespecíficamente la respuesta inflamatoria a nivel local y sistémico. Los tratamientos tópicos (prednisolona, dexametasona) se utilizan en casos con inflamación predominantemente anterior, agudeza visual $\geq 20/40$ e involucro unilateral sin afección sistémica. La aplicación periocular (iontoforesis transescleral, inyecciones intravítreas, implantes de liberación sostenida) provee alta concentración local y es efectiva en episodios inflamatorios severos, con administración cada uno o dos meses. El esteroide sistémico es el tratamiento de elección para pacientes con uveítis bilateral que compromete la visión, con dosis entre 1 y 1.5mgkg/día en base a prednisona hasta obtener respuesta clínica, para posteriormente realizar reducción gradual y evitar así inducir recaídas. Las dosis altas de esteroides intravenosos en pulsos (30mgkg/día) se utilizan para inducir remisión en pacientes con inflamación ocular severa no controlada (18-19).

Sin embargo, por los efectos adversos secundarios al uso prolongado de esteroides se ha considerado a otros fármacos inmunosupresores como opción terapéutica, ya sea como ahorradores de esteroides en pacientes dependientes; como tratamiento complementario en casos en que los esteroides sistémicos por sí solos no puedan inducir la remisión; o en entidades en las que se haya demostrado un mejor pronóstico con el inicio temprano de inmunosupresores sistémicos (5-6, 17). La selección del tratamiento disponible para las uveítis se ha expandido más allá de los esteroides y contamos con diferentes modificadores de la enfermedad, como son: antimetabolitos, citotóxicos o alquilantes, inhibidores de células T (ciclosporina, análogos de calcineurina) y los agentes biológicos (4,7,14).

Los antimetabolitos inhiben la síntesis de nucleótidos, inhibiendo así la división y proliferación de células inflamatorias. Este grupo de medicamentos son considerados la primera línea de tratamiento asociada a esteroides, principalmente azatioprina, metotrexate y micofenolato de mofetilo.

De los fármacos mencionados previamente, la azatioprina, un análogo de purinas, es uno de los fármacos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de la uveítis y otras entidades autoinmunes. La azatioprina ha sido más efectiva en limitar la proliferación de células B y T y menos efectiva en revertir un episodio inflamatorio ya establecido. En sus reportes, Pasadhika y cols. demostraron el éxito obtenido en control de la inflamación, los beneficios obtenidos y las complicaciones asociadas al tratamiento ameritando su interrupción, derivados de la cohorte SITE (Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort Study) que reportó los resultados en la evolución de 145 pacientes con enfermedad ocular inflamatoria (91 de ellos con diagnóstico de uveítis) que recibieron azatioprina como tratamiento inicial. Aproximadamente el 69% de los pacientes con uveítis intermedia obtuvieron control de la inflamación en los primeros 6 meses de tratamiento, comparados con el 44% de casos con uveítis posterior o panuveítis y 24% con uveítis anterior. De los pacientes que inicialmente recibieron esteroides, el tratamiento con azatioprina permitió la reducción gradual de los mismos manteniendo un adecuado control de la inflamación. Se observaron mayores beneficios en pacientes con uveítis intermedia, seguidos por aquellos con uveítis posterior o panuveítis y por último en los casos de uveítis anterior. Se reportó que el uso de otros antimetabolitos diferentes a la azatioprina se asoció a un 60% menos de posibilidad de control de la inflamación. Durante el primer año de tratamiento, 99 pacientes discontinuaron el tratamiento con azatioprina, 17% por falta de efectividad, 9% ameritaron un segundo inmunosupresor y 24% por efectos adversos, principalmente intolerancia gastrointestinal, aplasia medular y elevación de enzimas hepáticas, la mayoría de ellos reversibles al ajustar dosis o suspender tratamiento (5,20).

El metotrexate es un antimetabolito utilizado inicialmente como antineoplásico y posteriormente aprobado por la FDA para artritis reumatoide. Existen reportes de su uso en el tratamiento de inflamación ocular desde 1965. Por su mecanismo de acción inhibe la proliferación celular de replicación rápida, incrementando la inducción de apoptosis de los linfocitos T y alterando la producción de citocinas y la respuesta humoral (17). Se ha reportado éxito terapéutico en uveítis de hasta el 70% con dosis de 15 a 20 mg/sem y 90% con dosis entre 12.5 y 20mg/semana (21). En el 2008, Gangaputra y cols. reportaron una serie de 384 pacientes provenientes de cuatro centros de referencia de patología ocular inflamatoria en Estados Unidos tratados con metotrexate. El éxito como ahorrador de esteroides con dosis menores a 10mg/día de prednisona reportó una variación en los efectos benéficos del metotrexate de acuerdo al tipo de inflamación, en un 62.6%, 68.8% y 39.1% de los casos de uveítis anterior, intermedia y posterior o panuveítis, respectivamente, a los 12 meses de seguimiento. Sólo en el 5.1% de los pacientes se logró la suspensión del esteroide y el control del proceso inflamatorio durante los primeros 6 meses de tratamiento y el 18.8% en los primeros 12 meses. El 52% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con metotrexate por falta de respuesta al tratamiento (13%), remisión de la enfermedad (11%) y por efectos adversos (16%) principalmente gastrointestinales (náusea), aplasia medular y elevación de enzimas hepáticas, y en menor proporción estomatitis, con un riesgo de desarrollo de neoplasias mínimo o ausente con las dosis utilizadas para patologías oculares inflamatorias (17).

El micofenolato de mofetilo ha tenido gran aceptación como una alternativa a la azatioprina para el tratamiento de la uveítis refractaria. Tiene su efecto inmunosupresor inhibiendo la síntesis de enzimas de purina, la inosin-monofosfato deshidrogenasa, dando resultado a la depleción de nucleótidos de guanosina esenciales para la síntesis de purinas que se requiere para la proliferación de linfocitos B y T. Algunos estudios sugieren que su utilidad como ahorrador de esteroides pudiera tener un efecto más rápido que con metotrexate y azatioprina (6). Daniel y cols. revisaron una serie de 236 pacientes con enfermedad ocular inflamatoria en tratamiento con micofenolato de mofetilo desde el inicio como tratamiento inmunosupresor. Se reportó control de la inflamación en 65%, 55% y 51% para uveítis intermedia, anterior y posterior o panuveítis, respectivamente, y a un año alrededor del 70% en las tres entidades, con ligero predominio en uveítis intermedia. El 34% de los pacientes interrumpieron el tratamiento, 5.9% por remisión, 9.7% por falta de respuesta al mismo y el 12% por efectos secundarios (gastrointestinales, seguidos de supresión de médula ósea). Existen reportes de la FDA donde se asocia el uso de micofenolato con el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes post-trasplante renal, sin embargo, en ninguna serie de uveítis se ha presentado. Entre uno de los principales factores que limitan el uso de micofenolato de mofetilo como terapia inicial es el costo, que puede ser hasta siete veces mayor que otros antimetabolitos por lo que deben considerarse las características de cada paciente al momento de elegir terapéutica (19, 22-24).

En la serie reportada por Galor y colaboradores de 257 pacientes con patología ocular inflamatoria que recibieron un fármaco antimetabolito como primera línea de tratamiento, se realizó una comparación entre la habilidad de metotrexate, azatioprina y micofenolato de mofetilo para controlar la inflamación ocular y permitir la reducción de esteroides. La media de tiempo para el control de la enfermedad fue de 4.0, 4.8 y 6.5 meses para micofenolato, azatioprina y metotrexate respectivamente ($P=0.02$). También se comparó la necesidad de un segundo inmunosupresor: 20% con metotrexate, 15% con micofenolato de mofetilo y 0% con azatioprina. Sin embargo, a los 6 meses de tratamiento, el éxito como "ahorradores de esteroides" se obtuvo en un mayor porcentaje de pacientes con micofenolato (79%) comparados con azatioprina (58%) y metotrexate (42%) (21).

Existen otras opciones de tratamiento, como el uso de inhibidores de calcineurina entre los que se encuentra la ciclosporina, que interfiere selectivamente bloqueando la transcripción y producción de interferón gamma e IL-2, limitando la activación de CD4+ y CD8+, sin causar efectos citotóxicos generalizados. Se ha documentado su efectividad en pacientes con uveítis con afección bilateral activa que pone en riesgo la visión y que persisten sin lograr remisión a pesar de los esteroides a dosis iniciales de 3 a 5 mg/kg/día, manteniendo niveles séricos entre 100 y 400ng/mL para minimizar el riesgo de toxicidad. Por otro lado, la ciclofosfamida como agente alquilante, por sus efectos secundarios significativos, deberá considerarse sólo en aquellos casos que ponen en riesgo la visión y en los cuales han fallado otros tratamientos. Otras opciones terapéuticas que tienen limitada experiencia clínica, pero podrían considerarse como una alternativa terapéutica son el sirolimus (rapamicina) con actividad antiproliferativa que inhibe células T, B y otras células no inmunes (fibroblastos, músculo liso).

Los agentes biológicos han tomado importancia como tratamientos alternos de uveítis crónicas no infecciosas, sobre todo cuando han fallado los fármacos de primera línea. El etanercept, anticuerpo monoclonal que se une al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) previniendo así su unión a su

receptor en la célula, se administra por vía subcutánea dos a tres veces por semana (19). El infliximab, anticuerpo quimérico anti-TNF- α administrado vía intravenosa (5 a 10mg/kg dosis cada 2 a 4 semanas) ha demostrado remisión ocular en las primeras 24 horas (19,25). El daclizumab, anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la subunidad alfa del receptor de IL-2 de las células T activadas (Tac/CD25), al bloquear el efecto de la IL-2 inhibe la proliferación de las células T, y se ha reportado su uso en diez pacientes con uveítis intermedia y posterior, todos ellos habiendo recibido tratamiento con esteroide y algún otro inmunosupresor al momento de iniciar el estudio, manteniéndose estables durante el seguimiento y bien tolerado sin efectos adversos significativos. El abatacept es una proteína soluble fusionada que consiste en un dominio extracelular del antígeno 4 de linfocitos T humanos citotóxicos (CTLA4) unido a un dominio Fc modificado de IgG1 humana. Se ha descrito su utilidad y tolerancia en pacientes con uveítis. Recientemente se realizó una serie multicéntrica de casos para determinar la eficacia del abatacept en pacientes con uveítis refractaria a terapia previa con biológicos anti-TNF. Hubo una rápida respuesta al tratamiento y seis de siete pacientes se mantuvieron en remisión clínica tras una media de nueve meses de tratamiento, lo que sugiere que podría convertirse en una alternativa terapéutica para el tratamiento de uveítis refractaria (14,19,26).

En términos generales, el tratamiento inmunosupresor puede disminuir la pérdida de visión en niños con uveítis crónica, pero no hay que olvidar los riesgos de toxicidad que su uso implica. Cuando nos enfrentamos a una alternativa de tratamiento que ofrece tanto beneficios como riesgos, deberá revisarse con detenimiento esta relación "riesgo-beneficio" en cada caso particular. Debe considerarse, por ejemplo, que los antimetabolitos al interferir con el metabolismo de los ácidos nucleicos, o los agentes alquilantes al modificar el DNA por uniones covalentes, son capaces de inducir la aparición de neoplasias. Aunque por otro lado debemos tener en cuenta que cualquier alteración en el sistema inmune, en este caso autoinmunidad, confiere el riesgo de desarrollar una neoplasia, considerando que si ha sido posible que haya escape de clonas autorreactivas, es factible que también lo hagan clonas neoplásicas. Considerando el riesgo de ceguera y de otras complicaciones severas derivadas de una uveítis, el uso de fármacos inmunosupresores se considera de elección a pesar de los riesgos potenciales que su uso puede implicar. Por lo anterior, es importante identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de complicaciones y determinar el tratamiento con el cual se verán más beneficiados (5,12,18-19).

Las referencias objetivas que permiten la estandarización de las manifestaciones y hallazgos en los pacientes con uveítis para definir el diagnóstico y la evolución de los pacientes son escasas, así como interpretar la respuesta al tratamiento en una escala objetiva. Lo anterior se ve obstaculizado pues hasta el momento no existen marcadores biológicos que defina la actividad de la enfermedad y el momento ideal para la suspensión del inmunosupresor garantizando la menor probabilidad de recaída. Esto implica que el pronóstico de los pacientes con uveítis dependerá en gran medida de su arribo oportuno al especialista que realice el diagnóstico, de un seguimiento constante y un tratamiento efectivo que en conjunta disminuyan la probabilidad de recaídas. Cada recaída impacta en la agudeza visual de los pacientes, en la mayoría de las veces de forma irreversible, por lo que la detección oportuna de las mismas, el inicio de un tratamiento eficaz y el apego al mismo serán factores primordiales en la evolución y pronóstico de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los servicios de Inmunología y Oftalmología trabajan en conjunto con estos pacientes para definir la mejor opción de tratamiento de acuerdo a la severidad del cuadro. En la última revisión realizada en el Instituto Nacional de Pediatría por Duarte-Abdalá y Espinosa-Padilla del periodo de 1988 al 2004 se documentaron 59 pacientes con diagnóstico de uveítis de los cuales en un 62.7% (37 pacientes) no estuvieron asociados a enfermedad sistémica. Se documenta en este trabajo el uso de azatioprina y metotrexate y ciclofosfamida, este último como tratamiento de segunda línea posterior a una recaída. Sin embargo, no se refiere análisis de la eficacia de estos tratamientos, ni un análisis independiente entre los casos de uveítis autoinmune primaria de aquellos asociados a otra patología sistémica, por lo que no se puede determinar si el cambio de inmunosupresor fue requerido por una mala evolución de la uveítis o por otras causas atribuibles a la patología de base (27).

No es sencillo definir el tratamiento ideal para cada caso y habitualmente la extensión del daño marcará la pauta para el manejo. Sin embargo, la evolución de los pacientes dista mucho de ser predecible, y debido a que la mayoría de los casos ya presenta complicaciones asociadas al momento del diagnóstico, debemos considerar un tratamiento agresivo que frene la progresión de la enfermedad, minimizando los efectos adversos al mismo. Hasta el momento, no se ha analizado la evolución de los pacientes tratados con uno u otro tratamiento inmunosupresor en este Instituto. En este contexto, considerando que cada recaída implica un peor pronóstico visual, nuestra intención es analizar la evolución de los pacientes con uveítis autoinmune no asociada a otros padecimientos inmunológicos que hayan recibido tratamiento con los inmunosupresores disponibles en nuestro medio y determinar así la eficacia de los inmunosupresores.

JUSTIFICACIÓN

Como ya se ha comentado el diagnóstico de la uveítis autoinmune representa un reto, los médicos de primer contacto habitualmente no consideran esta patología y cuando estos pacientes son referidos a centros especializados, el padecimiento está muy avanzado y con importantes secuelas. En todos los casos, una vez hecho el diagnóstico, se inicia tratamiento con esteroides para frenar la evolución y posteriormente se elige un tratamiento inmunosupresor que permita consolidar el avance dado por los esteroides y reducir efectos adversos asociados mediante la pronta reducción de la terapia esteroidea. Hasta ahora no existe algún marcador biológico o parámetros de laboratorio que permitan determinar la actividad de la enfermedad.

No encontramos hasta este momento algún comparativo en población mexicana entre los fármacos inmunosupresores utilizados en esta patología, específicamente en aquellos casos en los que no exista compromiso sistémico, donde el riesgo a la vida o función de otro órgano podrían sugerir otras líneas de manejo.

En este contexto, queremos calificar la eficacia de dichos fármacos en términos de evolución y número de recaídas, que por sí mismas implican el uso nuevamente de dosis altas de esteroides

con los efectos adversos concomitantes, mayor riesgo de secuelas por la enfermedad y una merma importante en la calidad de vida de los pacientes.

Por tratarse de una enfermedad poco frecuente, se propone factible hacer un análisis retrospectivo de los casos atendidos, ya que, consideramos tener una buena probabilidad de lograr una muestra estadísticamente significativa para evaluar la evolución con los tratamientos utilizados.

Para fines del presente estudio nos apegaríamos a la definición de *recaída* propuesta por el consenso SUN como un periodo de inactividad que no dura más de tres meses después de suspender tratamiento, valorando manifestaciones oculares. Un conjunto de criterios estandarizados para clasificar los cuatro aspectos de la inflamación intraocular (celularidad anterior, flare anterior, celularidad vítrea y detritus vítreos), permitiría que los datos de diversos grupos y/o estudios puedan ser comparados directamente.

Al final del estudio esperamos contar con la información con el suficiente poder estadístico para hacer una sugerencia de manejo sólida en cuanto al manejo inmunosupresor de los pacientes con uveítis y que repercuta finalmente en la calidad de vida final de los pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación del uso de los inmunosupresores y la evolución (número de recaídas) en los pacientes con diagnóstico de uveítis autoinmune primaria?

OBJETIVOS

Objetivo General: Describir la evolución (número de recaídas) de los pacientes con el uso de los diferentes inmunosupresores.

Objetivo Específico:

1. Reportar la evolución de los pacientes con uveítis autoinmune primaria con cada tratamiento inmunosupresor.
2. Comparar la presencia de recaídas entre los diferentes fármacos inmunosupresores utilizados en los pacientes diagnosticados con uveítis autoinmune primaria.

POBLACIÓN OBJETIVO

- Expedientes de pacientes menores de 18 años al momento del diagnóstico de uveítis autoinmune no asociada a enfermedad sistémica.

POBLACIÓN ELEGIBLE

- Expedientes de pacientes de género femenino o masculino que hayan sido tratados por los servicios de Oftalmología y/o Inmunología en el Instituto Nacional de Pediatría y que hayan ameritado tratamiento con inmunosupresor, durante el periodo comprendido entre 1980 y 2011.

Criterios de inclusión.

- Expedientes de pacientes menores de 18 años.
- Sexo masculino y femenino
- Diagnóstico confirmado de uveítis no asociada a enfermedad sistémica en seguimiento por los servicios de Inmunología y Oftalmología.
- Uso de un fármaco inmunosupresor para tratamiento de uveítis indicado por el servicio de Inmunología.
- Pacientes que hayan requerido cambio del inmunosupresor inicial, sin alcanzar la remisión del evento con dicho inmunosupresor, considerando la evolución independiente con cada uno de los tratamientos.

Criterios de exclusión.

- Expedientes que no cuenten con el 80 % de la información para contestar los objetivos de investigación.

Criterios de eliminación.

Expedientes de pacientes que durante la evolución del padecimiento desarrollen enfermedad sistémica. Se consignará la evolución hasta ese momento de la aparición de manifestaciones sistémicas.

METODOLOGÍA

Por medio de una cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de uveítis autoinmune no asociada a patología sistémica, se revisaron los tratamientos recibidos en pacientes con dicho diagnóstico con la finalidad de conocer la evolución, comparar los fármacos inmunosupresores utilizados como tratamiento inicial en el mantenimiento de la remisión y el número de recaídas con cada tratamiento. Se realizó una búsqueda intencionada de expedientes mediante la codificación OMS de los registros consignados como uveítis idiopática, uveítis anterior o pars planitis en el periodo comprendido de 1999 al 2011, registrados y conservados en el archivo clínico y/o expediente electrónico. El intervalo de tiempo del estudio se determinó de acuerdo a que en el archivo clínico la capacidad de búsqueda estuvo restringida a este tiempo. Se revisaron los

expedientes que cumplieran con los criterios de selección. Se capturaron las variables de edad al diagnóstico, género, rama de tratamiento, edad al inicio de manejo inmunosupresor, tiempo de uso de inmunosupresor, momento de la remisión y momento de la recaída en el caso de presentarse. Los datos obtenidos de los expedientes se adecuaron a la nomenclatura establecida en el 2005 por el "Standardization Uveitis Nomenclature Working Group". Los datos obtenidos en las hojas de recolección de datos se capturaron en una base de datos en un equipo de cómputo personal con acceso restringido a los investigadores mediante contraseña, resguardando la confidencialidad de los datos.

VARIABLES

<u>NOMBRE DE LA VARIABLE</u>	<u>DEFINICION OPERACIONAL</u>	<u>TIPO DE VARIABLE</u>
Tratamiento inmunosupresor inicial	Primer inmunosupresor utilizado al momento del diagnóstico: metotrexate, azatioprina, micofenolato, otros.	Cualitativa
Edad	Tiempo transcurrido de la fecha de nacimiento del paciente a la fecha de diagnóstico (meses y años cumplidos)	Cuantitativa
Fecha de nacimiento	Día/Mes/Año	Cualitativa
Género	Característica biológica del sujeto en estudio: masculino o femenino.	Cualitativa
Tiempo de evolución	Días transcurridos desde el inicio de la sintomatología hasta el momento del diagnóstico oftalmológico.	Cuantitativa
Fecha de diagnóstico	Momento en que se documentaron las manifestaciones oculares para integrar el diagnóstico de uveítis: celularidad en cámara anterior, sinequias posteriores, celularidad en vítreo, exudados de la pars plana, bancos de nieve y copos de nieve (Día/Mes/Año)	Cualitativa
Sitio anatómico afectado	Para fines del estudio el sitio anatómico involucró el tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides) y de acuerdo a su localización se clasificaron en uveítis anterior, intermedia, posterior y panuveítis.	Cualitativa
Afectación	Para fines del estudio, a nivel ocular, ya sea unilateral o bilateral	Cualitativa
Tratamiento tópico	Esteroides tópicos, inmunosupresores tópicos, ciclopéjicos, otros.	Cualitativa
Duración del tratamiento	Tiempo de uso de inmunosupresor en meses hasta lograr remisión.	Cuantitativa
Cambio de inmunosupresor	Se determinó si durante la evolución el paciente ameritó cambio de tratamiento inmunosupresor (Si/No/Cual)	Cualitativa
Momento de la evolución en que se cambió inmunosupresor	Momento en la evolución en meses desde la fecha del diagnóstico en que ameritó cambio de inmunosupresor	Cuantitativa
Motivo del cambio de inmunosupresor	Efectos adversos, falta de respuesta al tratamiento, remisión, otros	Cualitativa
Evolución de la enfermedad	Para fines del estudio se refirió a la persistencia ya sean síntomas asociados a la falta de control de la enfermedad o hallazgos a la exploración oftalmológica (celularidad en cámara anterior, sinequias posteriores, celularidad en vítreo, bancos y copos de nieve, etc.) al mes y seguimiento cada 6 meses. Se hizo referencia a terminología de actividad de la uveítis establecida por el SUN Working Group (Ver anexo Cuadro 3). Se documentó como inactiva, progresión de la enfermedad, recaída, mejoría, remisión o sin cambios.	Cualitativa
Duración de la remisión	Para fines de este estudio se considerará el concepto de la SUN Working Group de inactividad por ≥ 3 meses tras discontinuar cualquier tratamiento y se tomará en cuenta el total del tiempo que ésta dure. Documentaremos el número de meses que dure la remisión. Esta variable se considerará a partir de la evolución de la enfermedad.	Cuantitativa
Número de Recaída	Para fines de este estudio se documentaron el número total de recaídas durante el periodo de tratamiento (1,2,3...). Esta variable se consideró a partir de la evolución de la enfermedad.	Cuantitativa
Momento de recaída en la evolución.	Para fines de este estudio se documentó el momento de la evolución en que se presentaron síntomas después de la remisión. Se documentó el periodo de tiempo que el paciente se mantuvo en remisión hasta presentar una recaída.	Cuantitativa
Complicaciones	Ceguera, catarata, glaucoma, sinequias, queratopatía, edema macular, otras.	Cualitativa

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Por la naturaleza del estudio se presentaron estadísticas descriptivas, en el caso de variables cualitativa reportando frecuencias y proporciones, (fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico, tratamiento inmunosupresor inicial, género, sitio anatómico afectado, afectación, tratamientos tópicos, cambio de inmunosupresor, motivo del cambio de inmunosupresor, evolución de la enfermedad, presencia de recaídas, complicaciones). En el caso de las variables cuantitativas se reportaron medidas de tendencia central y de dispersión (media y desviación estándar) (edad, tiempo de evolución, duración del tratamiento, número de recaída, recaída después de la remisión, duración de la remisión, momento de la evolución en que ameritó cambio de inmunosupresor).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al tratarse de un estudio retrospectivo no se realizó consentimiento informado del mismo, pero se sometió para su aprobación por el comité de investigación del Instituto, respetando la confidencialidad de la información, como lo marca el artículo 17 de la ley general de salud, en materia de investigación en seres humanos.

FACTIBILIDAD

Debido a que se trata de una enfermedad poco frecuente, fue factible hacer un análisis retrospectivo de los casos atendidos, ya que, obtuvimos una muestra estadísticamente significativa para evaluar la evolución con los tratamientos utilizados.

PRODUCTOS ESPERADOS

- Obtención de información para toma de decisiones en los casos de pacientes diagnosticados con uveítis autoinmune.
- Tesis de subespecialidad en Alergia e Inmunología Clínica Pediátricas.
- Propuesta de texto para su publicación.
- Presentación del trabajo obtenido en congresos nacionales e internacionales.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 552 expedientes en la búsqueda intencionada de los pacientes con diagnóstico de "uveítis autoinmune", "uveítis" y "pars planitis" en una primera búsqueda solicitada al Archivo Clínico y una segunda realizada en el Expediente Electrónico. Un gran número de expedientes no pudieron ser revisados porque correspondían a pacientes "no activos" (mayoría de edad, fallecimiento, "guía verde" o para "microfilmación") que por parte del Archivo Clínico no podrían ser prestados. Se identificaron 39 pacientes de los expedientes revisados con diagnóstico de uveítis autoinmune sin asociación a otra patología sistémica de los cuales 33 ameritaron tratamiento inmunosupresor durante su evolución (Ver Cuadro 1).

Cuadro 1. Registro de pacientes	
Grupo de pacientes	Total
No activos	401
Otros diagnósticos	86
Uveítis asociada a otros padecimientos	26
UVEÍTIS AUTOINMUNE PRIMARIA	33
Uveítis autoinmune primaria no activa (secuelas)	6
TOTAL	552

Los resultados del estudio mostraron una prevalencia de uveítis autoinmune primaria en 48% (n=16) de pacientes con género femenino y 52% (n=17) del género masculino. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 6.5 años (Ver Cuadro 2).

Cuadro 2. Variables demográficas			
Masculino	17 (52%)	Edad mínima	2.6 años
Femenino	16 (48%)	Edad máxima	16.1 años
		Promedio de edad	6.5 años

Se documentó la afectación ocular al momento del diagnóstico, unilateral o bilateral. El 76% (n=25) de los pacientes presentaron afectación en ambos ojos. Un mismo 76% (n=25) de los pacientes presentó actividad en área intermedia o pars planitis, cuatro en cámara anterior, cuatro fueron diagnosticados con panuveítis y ningún paciente presentó daño exclusivo en cámara posterior. El tiempo promedio de evolución al momento del diagnóstico que fue de 11.4 meses (Ver Cuadro 3).

Cuadro 3. Afectación ocular			
Unilateral	8 (24%)	Intermedia	25 (76%)
Bilateral	25 (76%)	Panuveítis	4 (12%)
		Anterior	4 (12%)
		Posterior	0 (0%)
Tiempo de evolución			
Tiempo mínimo	0.5 meses	Tiempo máximo	60 meses
Tiempo promedio de evolución			11.4 meses

De los 33 expedientes de pacientes que iniciaron algún tratamiento inmunosupresor, un poco más de la mitad de ellos (51%, n=19) requirió de un sólo fármaco durante su evolución, y en un porcentaje menor (11%, n=4) aquellos que ameritaron tres o más (Ver Cuadro 4). Seis pacientes además de los 33 referidos también fueron diagnosticados con una uveítis autoinmune primaria, sin embargo, ninguno de ellos requirió tratamiento con inmunosupresor por considerarse secuelas solamente sin proceso inflamatorio activo.

Cuadro 4. Cantidad de inmunosupresores utilizados en totalidad de tratamiento	
Uno	19 (51%)
Dos	6 (16%)
Tres	4 (11%)
Cuatro o más	4 (11%)

Como manejo complementario al tratamiento sistémico recibido, los pacientes también recibieron fármacos tópicos. Sólo un paciente recibió esteroides tópicos exclusivamente, el resto (97%, 32) utilizó además ciclopéjicos tópicos.

Se consideró el uso de cada uno de los fármacos inmunosupresores como eventos independientes para poder analizar las recaídas con cada uno de ellos, aunque un mismo paciente hubiera recibido uno o más fármacos durante su evolución. Un total de 60 eventos fueron obtenidos de los cuales el mayor porcentaje correspondió a los que recibieron azatioprina (33%/n=20) y ciclofosfamida (27%/n=16), seguidos de micofenolato de mofetilo, metotrexate, clorambucil y sólo un caso fue candidato a recibir hidroxicloroquina como inductor lento de remisión Ver (Cuadro 5).

Azatioprina	20 (33%)
Ciclofosfamida	16 (27%)
Metotrexate	11 (18%)
Micofenolato de Mofetilo	8 (13%)
Clorambucil	4 (7%)
Hidroxicloroquina	1 (2%)

El tiempo promedio transcurrido entre el inicio de la enfermedad al inicio del inmunosupresor fue mayor para la ciclofosfamida con 154 meses para ciclofosfamida, seguido de la azatioprina con 91.4 meses, 68.5 meses para clorambucil, 54.4 meses para micofenolato de mofetilo, 35.4 meses para metotrexate y de sólo 6 meses en el paciente que recibió hidroxicloroquina.

Se obtuvo un promedio de la duración del tratamiento con cada uno de los fármacos inmunosupresores, desde el inicio del mismo hasta su suspensión o al momento de la revisión de los expedientes (en los pacientes en activo), según fuera el caso. La ciclofosfamida y la azatioprina fueron los fármacos que tuvieron una duración promedio más prolongada (Ver Cuadro 6)

Ciclofosfamida	24.7 meses
Azatioprina	21.1 meses
Micofenolato de mofetilo	14.8 meses
Metotrexate	13.2 meses
Clorambucil	9 meses
Hidroxicloroquina	5 meses

Se revisó la necesidad de un cambio de inmunosupresor con cada uno de los fármacos reportados en el estudio y el que con mayor número de eventos ameritó un cambio fue el clorambucil (75%), y ninguno con micofenolato de mofetilo ni hidroxicloroquina. Dentro de los motivos para el cambio o suspensión de un inmunosupresor consideramos: 1) presencia de efectos o eventos adversos, 2) falta de respuesta a tratamiento (persistencia de actividad ocular), 3) remisión de la enfermedad, 4) decisión del familiar de suspender tratamiento sin indicación médica, 5) otras situaciones como desabasto del fármaco o alcanzar una dosis total acumulada máxima para el medicamento (como en el caso de la ciclofosfamida), y finalmente como última variable se consideró aquellos casos en los que al momento del estudio continuaban con un tratamiento inmunosupresor (6).

Las principales causas se detallan en el Cuadro 7, observando que los fármacos que se suspendieron por inducción a la remisión en mayor porcentaje son ciclofosfamida y azatioprina. En los grupos correspondientes a metotrexate y micofenolato de mofetilo los mayores porcentajes corresponden a pacientes que al momento del estudio continuaban con el tratamiento. Sólo el grupo de pacientes que recibió metotrexate reportó como causa decisión del familiar para la suspensión. Para el clorambucil el principal motivo de suspensión correspondieron a efectos adversos asociados al tratamiento. En el caso del hidroxicloroquina, el único paciente que lo recibió se mantuvo en remisión hasta el momento del estudio (Ver Cuadro 7).

Cuadro 7. Inmunosupresores que ameritaron cambio de tratamiento		Causas de cambio					
Medicamento	Porcentaje total	Efectos adversos	Falta de respuesta	Remisión	Otros (Do total, desabasto)	Continúa con tratamiento	Decisión familiar
Clorambucil	75%	50%	25%	0	0	25%	0
Ciclofosfamida	50%	6%	6%	44%	31%	13%	0
Azatioprina	45%	10%	35%	35%	0	20%	0
Metotrexate	36%	0	36%	9%	0	45%	9%
Micofenolato de mofetilo	0%	0	0	13%	0	88%	0
Hidroxicloroquina	0%	0	0	100%	0	0	0

Del total de los 60 eventos de uso de inmunosupresor, 80% (n=48) presentó recaídas, de las cuales el mayor porcentaje ocurrió en los pacientes que recibían azatioprina (40%, n=19) seguido de los que recibieron ciclofosfamida (35%, n=17). El paciente que recibió hidroxicloroquina no presentó recaída durante su evolución hasta el momento del estudio (Ver Cuadro 8).

Cuadro 8. Recaídas y Remisiones		
	Recaídas	Remisiones
Ciclofosfamida	35% (17)	37% (7)
Azatioprina	40% (19)	37% (7)
Micofenolato de mofetilo	4% (2)	5% (1)
Metotrexate	15% (7)	5% (1)
Clorambucil	6% (3)	11% (2)
Hidroxicloroquina	0	5% (1)

En los casos que presentaron recaída, el tiempo promedio en meses al momento de la misma fue de 15 meses con micofenolato de mofetilo, 15.3 meses con metotrexate, 17.5 meses con azatioprina, 17 meses con clorambucil y 21.7 meses con ciclofosfamida.

Un total de 19 casos lograron la inducción a la remisión, correspondiente a un 32% de los eventos totales reportados. La mayor cantidad de casos de remisión fueron obtenidos con el uso de ciclofosfamida y azatioprina en un mismo porcentaje (37% cada uno) (Ver Cuadro 8)

El mayor lapso de tiempo "promedio" de duración de la remisión fue mayor en el único caso del grupo de micofenolato de mofetilo que alcanzó la remisión (23 meses), pero como evento independiente la mayor duración de la remisión se obtuvo con la ciclofosfamida (70 meses) y la menor con el clorambucil (11 meses) (Ver Cuadro 9).

Cuadro 9. Duración de la remisión (meses)			
Inmunosupresor	Tiempo promedio	Tiempo máximo	Tiempo mínimo
Azatioprina	13.4	43	0
Ciclofosfamida	19.7	70	7
Metotrexate	14.5	21	8
Micofenolato de Mofetilo	23	23	23
Clorambucil	6.5	11	2
Hidroxicloroquina	N/A	N/A	N/A

Respecto a las complicaciones presentadas, los mayores porcentajes correspondieron a la catarata (28%) y la queratopatía en banda (26%) seguida de las sinequias (20%) (Ver Cuadro 10).

Cuadro 10. Complicaciones	
Catarata	42 (28%)
Queratopatía en banda	39 (26%)
Sinequias	30 (20%)
Glaucoma	18 (12%)
Ceguera	10 (7%)
Edema macular	3 (2%)
Desprendimiento de retina	2 (1%)
Ninguna	8 (5%)

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio mostraron una prevalencia de uveítis autoinmune primaria se presenta casi con misma frecuencia entre el sexo masculino y femenino, sólo con un ligero predominio en el primero (52% vs 48%). En la serie reportada por Smith y cols. (16) de 527 pacientes pediátricos con uveítis, el resultado fue similar sin predominio franco de alguno, sin embargo aquí la frecuencia reportada fue discretamente mayor en el género femenino (53.1%) comparada con el masculino (45.9%). Sin embargo en las series reportadas por Holland y cols (2) de pacientes menores de 16 años con diagnóstico de uveítis no infecciosa el predominio fue francamente femenino con un 70%.

En algunos estudios realizados, como en los reportes de Smith (3) la mayor parte de los causas de uveítis se presentan en el grupo de edad laboralmente productiva (mayores de 25 años). Sin embargo, en la población pediátrica, que corresponde aproximadamente al 10% de los casos de uveítis, el grupo de edad en los que con frecuencia se realiza el diagnóstico es en edad escolar. Los resultados obtenidos revelan que la edad promedio al diagnóstico en el grupo de pacientes estudiados fue de 6.5 años. En la serie reportada por Smith (16) la media de edad fue de 9.4 años y en los reportes de Holland (16) de 10.3 años.

Respecto a la afectación ocular el predominio de ambos ojos fue evidente con un 76% de los casos. Otras series reportan un predominio similar de un 70% (2) hasta un poco más del 90% (9).

Existen pocos reportes de uveítis autoinmune primaria en pacientes pediátricos. Sin embargo, dentro de las series revisadas no existe un predominio similar en cuanto a la localización del proceso inflamatorio ya que en algunas se reporta mayor frecuencia de afección en cámara anterior (2,16,20); otros reportes reflejan entre un 15 y 33% de afección intermedia en población pediátrica con uveítis autoinmune (18). Sin embargo los resultados respecto al sitio de afección varían mucho entre los diversos estudios, por ejemplo Wagner reporta un 30-40% de afección anterior, 40-50% posterior y un 10-20% de intermedia (15).

En este estudio se reportó un predominio de afección intermedia en una 76%, contra un 12% de anterior y panuveítis cada una, ningún caso presentó exclusivamente afección posterior. Se debe considerar el hecho de que la mayoría de los estudios incluyen los casos de uveítis no necesariamente autoinmunes primarios, lo que podría influir en el sitio de afección pues se ha visto afección en segmento posterior con mayor frecuencia asociado a procesos infecciosos (mismos que fueron incluidos en este estudio y por lo que probablemente ningún caso presentó actividad exclusivamente posterior) y en anterior asociada a procesos granulomatosos y no granulomatosos, incluyendo los autoinmunes (15).

El tiempo de evolución fue muy variable, con un tiempo promedio de 11.4 meses del inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico (y un mínimo de 0.5 meses hasta un máximo de 60 meses). En otras series publicadas los resultados son variables, en algunas se refiere hasta un 50% de los casos tuvo una evolución de menos de 6 meses y un porcentaje similar de 24% hasta dos años después del inicio de los síntomas y otro grupo intermedio (2,16).

En la mayoría de los pacientes, al momento del diagnóstico fueron referidos al servicio de Inmunología para el inicio de tratamiento inmunosupresor además del tratamiento tópico recibido que en todos los pacientes excepto uno consistió en esteroides y ciclopéjicos. Sin embargo, en algunos casos se optó por valorar la respuesta inicial a tratamiento tópico exclusivamente, prolongando el inicio del inmunosupresor. El tiempo mayor reportado en el estudio fue de 81 y el mínimo de 1 mes. Por lo general, los pacientes con uveítis candidatos al uso de inmunosupresor son aquellos que no responden al uso exclusivo de esteroides sistémicos, o que requieren dosis altas. Sin embargo, el uso temprano y agresivo de inmunosupresores puede prevenir la evolución a una pérdida visual importante en estos pacientes, sobre todo en edades pediátricas en los que el proceso inflamatorio puede derivar en ceguera, por lo que habitualmente se considera su uso al poco tiempo del diagnóstico (31).

En este estudio se debe considerar el hecho de que para cada evento de uso de inmunosupresor, el tiempo de inicio del tratamiento se determina a partir de que se inició cada uno de los fármacos, aunque ese mismo paciente haya recibido previamente otras opciones de tratamiento. Por lo anterior, se reportaron medias de tiempo de inicio de tratamiento mayores de 120 meses por el tiempo que transcurrió entre el inicio de algún fármaco específico cuando este era considerado en una cuarta opción de tratamiento y que evidentemente había pasado más tiempo desde el inicio de la enfermedad. Este caso se presenta con mayor frecuencia en los pacientes en los que se consideró el uso de ciclofosfamida como tratamiento por persistencia de actividad ya que fueron pacientes que inicialmente habían recibido esquemas de tratamiento menos intensos como metotrexate.

Respecto al tratamiento utilizado se revisaron los casos en que se requirió de más de un inmunosupresor. La mayoría de los pacientes mantuvo el tratamiento sólo con un fármaco (51%, 19 pacientes) y un menor porcentaje (11%) ameritó tres o más fármacos durante la evolución de su enfermedad. De los fármacos utilizados la mayoría de los pacientes recibió azatioprina y ciclofosfamida (33 y 27% respectivamente).

En menor cantidad los pacientes recibieron metotrexate y los casos más recientes fueron tratados con micofenolato de mofetilo. Sólo 4 pacientes (7%) recibieron clorambucil, pero nunca como primera opción de tratamiento. Exclusivamente un paciente fue candidato a recibir hidroxiclороquina como inductor lento de la remisión considerando que al momento del diagnóstico no existían datos francos de actividad, manteniéndose inactivo durante la evolución y permitiendo la suspensión posterior del fármaco. Un total de 16 pacientes, por una evolución satisfactoria, no requirieron de cambio de inmunosupresor, de los cuales 7 habían sido tratados con ciclofosfamida, 5 con azatioprina y 4 con micofenolato.

El tiempo promedio de duración de los tratamientos fue variable con cada inmunosupresor. Se obtuvo un período de tiempo similar entre la ciclofosfamida y la azatioprina de 24.7 y 21.1 meses respectivamente. No así en el caso del clorambucil que el tiempo promedio de duración de tratamiento fue de 9 meses.

Enseguida se detallan los motivos de suspensión que como en el caso del clorambucil, de ser por presencia de efectos adversos, no fue posible continuar por periodos más prolongados con este fármaco como tratamiento de la patología en estudio.

Por persistencia de actividad el 49% de los pacientes requirió más de un fármaco inmunosupresor. El mayor porcentaje de pacientes que ameritó cambio en su tratamiento se presentó en el grupo que recibió clorambucil hasta en un 75%, y la mitad de estos pacientes el motivo fue asociado a la presencia de efectos adversos. Al tratarse de un agente alquilante, los efectos adversos que con mayor frecuencia se reportan en la literatura por el uso de clorambucil es hematológico (leucopenia) como en la mayoría de los pacientes reportados en este estudio, siendo el motivo principal de su suspensión, sin olvidar el riesgo de neoplasia secundaria asociada al uso prolongado de este grupo de fármacos. Existe una serie de casos de pacientes que recibieron clorambucil en dosis altas por periodos cortos (3 a 9 meses de 10-30 mg/día) en un tiempo medio de seguimiento de cuatro años sin documentar malignidad (6 a 24 años) (5,31). Una cohorte retrospectiva realizada por Kempen (22) en la cual se realizó un análisis de riesgos relativos detectables de mortalidad y malignidad "fatal" comparando su cohorte con la población general, el fármaco que demostró un mayor riesgo relativo fue el clorambucil (22), aunque deben considerarse las dosis utilizadas que en muchos casos pueden ser más altas o no a dosis indicadas para el manejo de la uveítis, lo que incrementaría el riesgo (26). Reportes en la literatura demuestran una respuesta favorable a este agente alquilante, sin embargo en una serie casi la mitad de los pacientes tuvieron que suspender el tratamiento por los efectos adversos (26, 30).

En el caso de la ciclofosfamida el 50% de los pacientes ameritó suspensión del tratamiento, pero a diferencia del clorambucil, en su mayoría (44%) fue por inducción a la remisión. Un porcentaje considerable en el grupo de ciclofosfamida (31%) ameritó cambio por "otras causas" y es importante hacer notar que fue el único fármaco en el que se presentó este motivo como causa de suspensión. Para lo anterior, debe considerarse que con este medicamento se presentó un periodo de desabasto en el que fue necesario buscar otras opciones de tratamiento. También para tomar en cuenta que es el único fármaco dentro de los estudiados, que llega a una "Dosis Total Acumulada Máxima" en la cual no se debe continuar con dicho medicamento pues los riesgos de efectos adversos se elevan exponencialmente y por lo mismo se tuvo que hacer un cambio en el tratamiento de la uveítis a pesar de que la evolución con dicho fármaco fuera favorable.

Tanto el clorambucil como la ciclofosfamida se ha considerado que son el único grupo de fármacos capaces de inducir remisión a largo plazo, pero por su perfil de toxicidad por lo general se considera su uso en casos refractarios y no como primera opción de tratamiento (5,26,31).

La azatioprina ha sido por mucho tiempo de los fármacos más utilizados como primera elección en el tratamiento de la uveítis y otras condiciones oculares inflamatorias (26). El 45% de los casos en el grupo que recibió azatioprina requirió cambio o suspensión en el tratamiento, 35% de ellos por inducción a la remisión. Sin embargo, un mismo porcentaje ameritó cambio por falta de respuesta al tratamiento comparado con un 6% de los pacientes con ciclofosfamida que no tuvieron respuesta al manejo. La azatioprina ha sido utilizada para el tratamiento de diversas formas de uveítis primaria o asociada a otras patologías, a dosis habituales de 1 a 2 mg/kg/día como se utilizó en los pacientes de esta serie y se considera de primera línea por su perfil de seguridad. En pacientes pediátricos se ha documentado su efecto benéfico pero hasta el momento los datos son limitados y se requieren más estudios en este grupo de pacientes para su uso rutinario (5, 17)

Respecto al uso de metotrexate, 36% de los casos ameritó cambio, pero la mayoría (45%) continuaba con el tratamiento al momento del estudio. El 36% de los que ameritaron cambio el

motivo fue por falta de respuesta y el único caso de toda la serie cuyo motivo de suspensión fue por decisión de familiar fue en un paciente que recibía metotrexate. Este antimetabolito se comenzó a utilizar desde la década de los 60s para el tratamiento de la uveítis. Con frecuencia se reportan efectos adversos asociados a toxicidad del fármaco, hasta un tercio de pacientes a nivel hepático. Sin embargo, los estudios realizados demuestran una adecuada respuesta en el control del proceso inflamatorio, por lo que a pesar de su perfil de seguridad y efectos adversos, sigue teniendo un papel importante en el tratamiento de pacientes con patología ocular inflamatoria considerando que a dosis bajas tiene un mayor efecto antiinflamatorio que inmunosupresor lo que hace que sea bien tolerado (5,17,26).

Llama la atención en el grupo de micofenolato de mofetilo que al momento del estudio ninguno de los pacientes había requerido cambios en el manejo, pues el 88% continuaba con su tratamiento y el 13% había logrado la remisión. El micofenolato es un tratamiento que originalmente era indicado para evitar el rechazo a injertos en trasplante renal y cardiaco. Recientemente ha ganado aceptación como una alternativa a la azatioprina como ahorrador de esteroides en el manejo de enfermedades autoinmunes, con una buena biodisponibilidad vía oral y adecuada tolerancia, con un buen perfil de seguridad, con pocos efectos adversos severos reportados en la literatura durante su uso en enfermedades oculares inflamatorias (26). Se han reportado estudios en los que el uso del micofenolato ha sido exitoso como una alternativa a otros antimetabolitos en el tratamiento de uveítis refractaria, disminuyendo la frecuencia de recaída y como agente ahorrador de esteroides. En la serie reportada en este estudio, los pacientes que recibieron micofenolato requerirán un seguimiento en su evolución para definir la presencia de recaídas considerando los tres meses mínimos que se requieren posteriores a la suspensión del tratamiento sin datos de actividad para considerarlo "en remisión" (5,17).

Se refiere en la literatura que aún faltan más estudios que demuestren su eficacia y tolerancia a fin de considerarlo en algún momento como fármaco de uso rutinario en el tratamiento de procesos oculares inflamatorios y no como una alternativa, pero hasta el momento los hallazgos son prometedores considerando que el micofenolato puede significar una ventaja real como un inmunosupresor de segunda línea en los casos en los que los antimetabolitos de primera línea no resultan efectivos (5, 17).

Han sido pocos los estudios que se han realizado para analizar los riesgos del uso de uno u otro inmunosupresor asociado a neoplasias secundarias o efectos a largo plazo. Las enfermedades autoinmunes por sí mismas son una disregulación inmune que implica riesgo para el desarrollo de neoplasias por una alteración en la vigilancia inmunológica y selección negativa de clonas autorreactivas y oncológicas. Algunas de las series reportan mayor incidencia de neoplasias en otras patologías autoinmunes como artritis reumatoide, que en enfermedades inflamatorias oculares, pero la literatura es limitada respecto a los efectos a largo plazo del uso prolongado de inmunosupresores en este grupo de enfermedades (27).

En resultados globales, el 80% (48) del total de de casos al momento del estudio había presentado recaídas. En algunos casos, a pesar de la recaída, los pacientes continuaban con el mismo fármaco, y una parte de ellos eventualmente obtuvo la remisión. El mayor porcentaje de recaídas fue reflejado en el grupo de azatioprina y ciclofosfamida (40% y 35% respectivamente) y el menor número se observó en los pacientes que recibieron micofenolato con sólo el 4% de los

casos. Un factor que pudo haber influido es que los dos primeros fármacos son los que se han utilizado desde un tiempo más remoto, por lo que la mayor cantidad de pacientes los recibió en algún punto de su evolución, pues se observó también un alto porcentaje de remisiones con estos dos medicamentos, cómo se detallará más adelante.

La remisión se obtuvo en el 32% de los eventos estudiados. La mayor cantidad de casos se observó en los grupos de pacientes que fueron tratados con azatioprina y ciclofosfamida (37% en cada uno) seguidos el clorambucil con 11% de los casos que lo recibieron y 5% con metotrexate y micofenolato. En el caso de la ciclofosfamida, aunque es utilizado ampliamente en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, por los efectos adversos asociados su uso se limita por lo general a casos de uveítis que no ha respondido a otros tratamientos menos tóxicos. Algunos estudios reportan una remisión del alrededor de un 50% de los casos. Se ha considerado que el uso de pulsos intravenosos pudieran disminuir los efectos adversos asociados evitando la exposición prolongada, así como una adecuada hidratación y uso de mesna como agente uroprotector (30).

El caso que recibió como único tratamiento hidroxycloquina es un caso particular puesto que desde que se inició este inductor lento a la remisión al momento del diagnóstico, el paciente no presentaba datos de actividad, por lo que no sería posible definir un momento de remisión o inactividad como tal puesto que nunca presentó actividad.

Cabe mencionar que en el grupo tratado con micofenolato de mofetilo sólo uno de los pacientes suspendió tratamiento y se mantuvo en remisión, el resto continuaba con el tratamiento pero sin datos de actividad por un periodo prolongado por lo que sería de interés revisar a futuro nuevamente este grupo de pacientes para seguir su evolución. De aquellos pacientes que entraron en remisión, la duración promedio fue mayor en el paciente que había sido tratado con micofenolato de mofetilo con 23 meses, seguido de la ciclofosfamida y después la azatioprina que fueron los medicamentos que obtuvieron mayor cantidad de casos en remisión.

En la serie de casos reportada por Galor (10) la remisión se obtuvo en menor tiempo con micofenolato, seguido de azatioprina y finalmente metotrexate. La serie de casos reportada por De Boer (9) refleja que el 47% de los pacientes se mantuvo en remisión a seguimiento de cinco años, en un tiempo promedio de 6.4 años.

Pasadhika (21) siguió la evolución de pacientes que fueron tratados con azatioprina exclusivamente, reportando una adecuada respuesta al tratamiento con remisión en un 90% de los casos. Otra serie reportada por Pacheco y colaboradores en la que se realizó un seguimiento a 27 pacientes en tratamiento con azatioprina, de los cuales 26 alcanzaron la remisión, y el 88% de ellos la mantuvieron por un mínimo de 12 meses, además de que permitió la reducción pronta de la dosis de esteroides en este mismo porcentaje. Algunos autores coinciden en que el inicio temprano de este fármaco inmunosupresor en la evolución de la enfermedad se asocia a un mejor pronóstico (28). El estudio SITE revisó 145 pacientes con ausencia de actividad de la enfermedad en 62% de los pacientes y efecto ahorrador de esteroides en el 47%, con un mayor éxito en pacientes con uveítis intermedia (30).

El estudio realizado por Gangaputra (23) donde se revisó la respuesta con el uso de metotrexate, la remisión se obtuvo en un 30% en los casos de uveítis anterior y un 10% para la intermedia, considerándolo como moderadamente efectivo en el tratamiento de la enfermedad. La ventaja que

existe con el metotrexate es su bajo costo, fácil accesibilidad y la administración que se realiza sólo los fines de semana, sin embargo algunos pacientes no toleran el medicamento por mucho tiempo sobre todo por los efectos tóxicos a nivel hepático que pueden presentarse. El meta-análisis realizado por Simonini reportó una probabilidad de mejoría hasta de 73% de pacientes con uveítis refractaria que recibían metotrexate. Sin embargo, pocos fueron los estudios de uveítis en niños, con un número bajo de pacientes elegibles para su análisis, y aunque Simonini recomienda el uso de metotrexate como opción terapéutica en pacientes pediátricos con uveítis crónica, se requieren más ensayos clínicos aleatorizados (29). Otros estudios obtuvieron resultados similares (50-60% de remisión y 70% de efecto ahorrador de esteroides). Incluso se ha intentado el uso de metotrexate intravítreo con mejoría de la agudeza visual pero sin resultados estadísticamente significativos (30).

Existe un estudio realizado por Daniel (24) en el que se analizó el uso de micofenolato concluyendo que un 53% de los pacientes lograban controlar la inflamación ocular a los 6 meses de tratamiento y hasta un 71% al año, permitiendo la disminución de los esteroides entre el 40 y 55% de los casos a 6 y 12 meses, con adecuada tolerancia y menos efectos adversos que con otros antimetabolitos. Los resultados han sido favorables como tratamiento coadyuvante a otros inmunosupresores pero también como monoterapia (30). En el caso del micofenolato quizá uno de los principales obstáculos es el costo del tratamiento que limita mucho el apego al tratamiento por parte de los pacientes que no cuentan con los recursos suficientes para comprar el medicamento.

Las complicaciones asociadas al momento del diagnóstico en los pacientes estudiados predominaron la presencia de cataratas (28%), queratopatía en banda (26%) y sinequias (20%). En la serie de casos reportada por Holland (2) se observaron las mismas complicaciones y en en porcentajes similares (34%, 25% y 30% respectivamente). De Boer (9) en su grupo de pacientes con uveítis exclusivamente intermedia, reportó como la complicación más frecuente el edema macular en un 71% de los casos. Menezo y cols (20) reportan con mayor frecuencia la presencia de sinequias, seguido de hipertensión intraocular y cataratas subcapsulares.

De todos los estudios revisados, no hay alguno que incluya exclusivamente pacientes con uveítis autoinmune, que no esté asociada a otras patologías. Se ignora si la decisión del uso de uno u otro inmunosupresor fue influenciada por manifestaciones extraoculares. No se encontró en la literatura algún estudio que analice la respuesta con los inmunosupresores utilizados en este grupo de pacientes. Por lo general, los más estudiados han sido los antimetabolitos por ser los primeros utilizados para el tratamiento de la uveítis, seguidos por el grupo de los alquilantes, cuyo uso se ha visto limitado por los efectos adversos. En estudios recientes, se ha considerado el uso de biológicos como alternativa al tratamiento.

En conclusión, los resultados obtenidos reflejan una mayor remisión de la enfermedad con el uso de azatioprina y ciclofosfamida, que fueron los inmunosupresores más utilizados en la población de estudio. En un porcentaje similar se presentó recaída con los mismos. Considerando los efectos adversos es posible que la azatioprina pueda considerarse como una mejor alternativa para el manejo.

Sin embargo, especial atención merece el micofenolato de mofetilo, que a pesar de que en esta serie sólo en un paciente se logró la remisión, fue quien tuvo la mayor duración de la misma, y el resto de los pacientes se encontraba aún en tratamiento. Además fue el que menor porcentaje

recaídas presentó durante su uso. Al ser el fármaco que se ha utilizado de forma más reciente, se requerirá de estudio posterior para documentar la evolución y respuesta al tratamiento de los pacientes que actualmente se encuentran bajo esta terapia. Aunque una limitación de su uso es el mayor costo comparado con el resto de los inmunosupresores, si la evolución demuestra una mayor frecuencia de remisión con menor duración del tratamiento, el costo-beneficio a largo plazo será favorable para considerarlo entre las primeras opciones terapéuticas.

No se encontraron reportes en la literatura que analizaran la respuesta al tratamiento en pacientes con uveítis no asociada a otras patologías, por lo que la evolución o presencia de otras manifestaciones extraoculares pudieran haber orientado la decisión de utilizar uno u otro fármaco, y no exclusivamente por la inflamación ocular. No existe tampoco una tendencia a apoyar algún inmunosupresor en específico, los resultados en los diversos estudios son variables, con una respuesta favorable similar con los diferentes inmunosupresores. Probablemente la respuesta y tolerancia a uno u otro no dependa en sí mismo del fármaco sino de la actividad de la propia enfermedad, el tiempo de evolución, el daño presente al diagnóstico y las características inherentes a cada paciente.

Estos resultados son preliminares, buscando abrir líneas futuras de investigación con estudios prospectivos con esta población de estudio, que ofrezca el suficiente poder estadístico para hacer una sugerencia de manejo sólida en cuanto al tratamiento inmunosupresor de los pacientes con uveítis que repercuta positivamente en la calidad de vida final de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz G.C., "Mecanismos de Acción de los Fármacos Inmunosupresores", Revista Chilena de Reumatología 2008; 24(2):73-88.
2. Holland G.N., Denove, C.S., Fei Yu. "Chronic Anterior Uveitis in Children: Clinical Characteristics and Complications", Am J Ophthalmol 2009; 147: 667-678.
3. Smith J.R., Jabs D.A., Briceland D.J., Holland G.N., "Education in the Ophthalmic Discipline of Uveitis" Am J Ophthalmol 2008; 146: 799-801.
4. Martin T.M. , Kurz D.E., Rosenbaum J.T., "Genetics of Uveitis", Ophthalmol Clin N Am 2003; 16: 555-565.
5. Djallilian A.R., Nussenblatt R.B. "Immunosuppression in uveitis", Ophthalmol Clin N Am 2002; 15:395-404.
6. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. "Perspectives: Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop". Am J Ophthalmol 2005; 140: 509-516.
7. Patel H.D., Goldstein D. "Pediatric uveitis", Pediatr Clin N Am 50; 2003: 125-136.
8. Bielory, L. "Allergic and Immunologic Disorders of the Eye. Part I: Immunology of the eye". J Allergy Clin Immunol 2000; 106:805-16.
9. De Boer, J., Berendschot, Tos T.J.M., Van der Does, P., Rothova, A. "Long-term Follow-up of Intermediate Uveitis In Children". Am J Ophthalmol 2006; 141: 616-21.
10. Galor, A., Jabs, D., Leder, H.A., et.al. "Comparison of Antimetabolite Drugs as Corticosteroid-Sparing Therapy for Noninfectious Ocular Inflammation". Ophthalmol 2008; 115: 1826-32.
11. Sfikakis PP, Theodosiadis PG, Katsiari CG, et al. "Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease". Lancet 2001;358:295-6.
12. Nussenblatt RB, Fortin E, Schiffman R, et al. "Treatment of noninfectious intermediate and posterior uveitis with the humanized anti-Tac mAb: a phase I/II", Ophthalmol Clin N Am 2002; 15:395-404
13. Holland GN. "A reconsideration of anterior chamber flare and its clinical relevance for children with chronic anterior uveitis (an American Ophthalmological Society thesis)", Trans Am Ophthalmol Soc 2007;105:344 -364.

14. Edelsten C, Lee V, Bentley CR, et al. "An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood". *Br J Ophthalmol* 2002;86:51–56.
15. Wagner, RS, Aquino, M. "Pediatric Ocular Inflammation", *Immunol Allergy Clin N Am* 2008; 28: 169-88.
16. Smith, JA. et al. "Epidemiology and Course of Disease in Childhood Uveitis", *Ophthalmology* 2009; 116: 1544-51.
17. Cantarini, L., Simonini G, Frediani B, Pagnini I, Galeazzi M, Cimaz, R. " Treatment strategies for childhood noninfectious chronic uveitis: an update", *Expert Opin Invest Drugs* 2012; 21 (1): 1-6.
18. Lai, W, Puliso, JS, "Intermediate uveitis", *Ophthalmol Clin N Am* 2002; 15: 309-17.
19. Becker MD, Dullforce PA, Martin TM, Smith JR, Planck SR, Rosenbaum JT. "Immune mechanisms in uveitis: What can be learned from in vivo imaging?", *Ophthalmol Clin N Am* 2002; 15: 259-70.
20. Menezo, V, Lightman S, "The Development of Complications in Patients with Chronic Anterior Uveitis", *Am J Ophthal* 2005; 139: 988-992.
21. Pasadhika, S. et.al. "Azathioprine for Ocular Inflammatory Diseases", *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 500-509.
22. Kempen, JH, et.al. "Methods of Identifying Long-Term Adverse Effects of Treatment in Patients with Eye Diseases: The Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE) Cohort Study". *Ophthalmic Epidemiology* 2008; 15: 47-55.
23. Gangaputra, S. et.al. " Methotrexate for Ocular Inflammatory Diseases", *Ophthalmology* 2009; 116: 2188-98.
24. Daniel E. et.al. "Mycophenolate Mofetil for Ocular Inflammation", *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 423-32
25. Duarte-Abdalá, M.R., Espinosa-Padilla, S.E. "Uveitis autoinmune, experiencia de 16 años (1988-2004) en el Instituto Nacional de Pediatría", Tesis para obtener el grado de Especialista en Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Universidad Nacional Autónoma de México 2008.
26. Hemady, RK. et al. "Immunosuppressive Agents and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Ocular Immune and Inflammatory Disorders", *Ophthalmol Clin N Am* 2005; 18: 511-28.
27. Yates, WB. et al. " Are Patients With Inflammatory Eye Disease Treated With Systemic Immunosuppressive Therapy at Increase Risk of Malignancy? *J Ophthal Inflamm and Infection* 2013; 3: 48.

28. Pacheco, P.A. et al. "Azathioprine in the Management of Autoimmune Uveitis". *Ocular Immunol and Inflamm* 2008; 16: 161-5.
29. Simonini, G. "Current Evidence of Methotrexate Efficacy in Childhood Chronic Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis Approach". *Rheumatology* 2013; 52: 825-31.
30. Larson, T. "Emerging Drugs for Uveitis". *Expert Opin Emerging Drugs* 2011; 16(2): 309-22
31. Dunn, JP. "Review of Immunosuppressive Drug Therapy in Uveitis". *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15: 293-98.

ANEXO I

CUADRO 1. Clasificación Anatómica de la Uveítis (SUN Working Group)		
TIPO	SITIO PRIMARIO DE INFLAMACIÓN	INCLUYE:
Uveítis anterior	Cámara anterior	Iritis Iridociclitis Ciclitis anterior
Uveítis intermedia	Humor vítreo	Pars planitis Ciclitis posterior Hialititis
Uveítis posterior	Retina o coroides	Coroiditis focal, multifocal o difusa Coriorretinitis Retinocoroiditis Retinitis Neuroretinitis
Panuveítis	Cámara anterior, humor vítreo y retina / coroides	

SUN = Standardization of Uveitis Nomenclature (Adaptado de la clasificación del International Uveitis Study Group Classification).

CUADRO 2. Descripción de la Uveítis (SUN Working Group)		
CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	COMENTARIO
Inicio	Súbito Insidioso	
Duración	Limitada Persistente	≤3 meses de duración >3 meses de duración
Curso	Aguda Recurrente Crónica	Episodio caracterizado por inicio súbito y duración limitada Episodios repetidos separados por periodos de inactividad sin tratamiento con ≥3 meses de duración Uveítis persistente con recaída en <3 meses tras discontinuar el tratamiento

SUN = Standardization of uveitis nomenclature

CUADRO 3. Terminología de Actividad de Uveitis (SUN Working Group)

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Inactiva	Celularidad grado 0 (en inflamación de cámara anterior)
Empeoramiento/Progresión actividad	de incremento dos niveles de inflamación o incremento de grado 3+ a 4+.
Mejoría de actividad	Disminución de dos niveles de inflamación o hasta nivel 0.
Remisión	Enfermedad inactiva por ≥ 3 meses tras discontinuar cualquier tratamiento.

CUADRO 4. Esquema de Clasificación en base a celularidad en cámara anterior (SUN Working Group)

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

a. Tamaño del campo es un haz de hendidura de 1mm x 1mm

CUADRO 5. Esquema de Clasificación en base al "flare" en cámara anterior (SUN Working Group)

GRADO	CÉLULAS POR CAMPO(a)
0	Nada
1+	Débil
2+	Moderado (iris y cristalino claros)
3+	Marcada (iris y cristalino borrosos)
4+	Intensa (humor acuoso fibrinoide)

a. Tamaño del campo es un haz de hendidura de 1mm x 1mm

ANEXO II
Instituto Nacional de Pediatría

SALUD
EXPERIENCIA EN EL USO DE INMUNOSUPRESORES EN UVEÍTIS AUTOINMUNE PRIMARIA EN RELACIÓN AL NÚMERO DE RECAÍDAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.
Servicio de Inmunología Clínica – Servicio de Oftalmología
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Registro: _____ Edad: Años _____ Meses _____ Fecha de Nacimiento: ___/___/___

 Género: Femenino Masculino

Tiempo de evolución: _____ meses

Fecha del diagnóstico: ___/___/___

 Sitio anatómico afectado: Anterior Intermedia Posterior Panuveítis

 Afectación: Unilateral Bilateral

 Tratamiento tópico: Esteroides tópicos Inmunosupresores tópicos Ciclopéjicos
 Otros ¿Cuál? _____

 Tratamiento inmunosupresor inicial: Metotrexate Azatioprina Micofenolato
 Otros ¿Cuál? _____

Duración del tratamiento: _____ meses

 Ameritó cambio de inmunosupresor: No Si ¿Cuál? _____ Momento de evolución _____ meses.

 Motivo: Efectos adversos Recaída Progresión Remisión Otros

Evolución de la enfermedad (cada 6 meses)

- 1 mes:	Inactiva <input type="checkbox"/>	Progresión <input type="checkbox"/>	Recaída <input type="checkbox"/>	Mejoría <input type="checkbox"/>	Remisión <input type="checkbox"/>
- 6 meses:	Inactiva <input type="checkbox"/>	Progresión <input type="checkbox"/>	Recaída <input type="checkbox"/>	Mejoría <input type="checkbox"/>	Remisión <input type="checkbox"/>
- 12 meses:	Inactiva <input type="checkbox"/>	Progresión <input type="checkbox"/>	Recaída <input type="checkbox"/>	Mejoría <input type="checkbox"/>	Remisión <input type="checkbox"/>

Duración de la remisión: _____ meses

 Presencia de recaídas: No Si Número total de recaídas: _____

Momento de la recaída durante la evolución después de la remisión: _____ meses

 Complicaciones: Ceguera Catarata Glaucoma Sinequias Queratopatía
 Edema macular Otras ¿Cuál? _____

COMENTARIOS / OBSERVACIONES: _____