

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Uso y manejo de inmunomoduladores en uveítis no infecciosa:
factores asociados con la respuesta terapéutica, la inducción
de remisión y la aparición de recaídas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alejandro Gómez Gómez

DIRIGIDA POR

**Luis Rodríguez Rodríguez,
Lydia Abásolo Alcázar,
David Díaz Valle**

Madrid

© Alejandro Gómez Gómez, 2024

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

USO Y MANEJO DE INMUNOMODULADORES EN UVEÍTIS NO INFECCIOSA:
FACTORES ASOCIADOS CON LA RESPUESTA TERAPÉUTICA,
LA INDUCCIÓN DE REMISIÓN Y LA APARICIÓN DE RECAÍDAS

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

ALEJANDRO GÓMEZ GÓMEZ

DIRECTORES

LUIS RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ
LYDIA ABÁSULO ALCÁZAR
DAVID DÍAZ VALLE

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS



TESIS DOCTORAL

USO Y MANEJO DE INMUNOMODULADORES EN UVEÍTIS NO INFECCIOSA:
FACTORES ASOCIADOS CON LA RESPUESTA TERAPÉUTICA,
LA INDUCCIÓN DE REMISIÓN Y LA APARICIÓN DE RECAÍDAS

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

ALEJANDRO GÓMEZ GÓMEZ

TUTOR

BENJAMÍN FERNÁNDEZ GUTIÉRREZ

DIRECTORES

LUIS RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ
LYDIA ABÁSULO ALCÁZAR
DAVID DÍAZ VALLE

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis directores el Dr. Luis Rodríguez, la Dra. Lydia Abásolo y el Dr. David Díaz Valle por su trabajo, su disposición y por el apoyo prestado en todo momento para la realización de esta tesis. Quiero agradecer a Luis el haber estado siempre presente y hacer que la elaboración de estos trabajos haya supuesto un aprendizaje mucho más allá del tema de estudio, a Lydia su valiosa visión que siempre mejora lo que pasa por sus manos, y a David por poner todo su conocimiento y experiencia al servicio de este trabajo cada vez que lo he necesitado. Quiero agradecer también al Dr. Benjamín Fernández, tutor de esta tesis, por permitirme desarrollarla con todas las facilidades posibles.

Quiero dar gracias a la Unidad de Superficie e Inflamación Ocular del Hospital Clínico San Carlos, ya que sin el excelente trabajo de todos los profesionales que la componen, esta tesis no hubiera podido plantearse. Igualmente, quiero agradecer el trabajo de todos los profesionales de todos los hospitales que han participado en nuestros estudios. Y por supuesto, a los pacientes atendidos en estas unidades, por depositar su confianza en nosotros y porque, en definitiva, son tanto la razón de ser como los destinatarios de estos trabajos. Deseamos que este esfuerzo pueda repercutir en la mejora de su día a día.

Quiero dar las gracias a la Dra. Esperanza Pato, por haberme introducido en un tema tan apasionante como la inflamación ocular, por sus años de trabajo en estas enfermedades y por su apoyo cuando lo he necesitado.

Agradezco también todo lo aprendido y vivido con mis compañeros de trabajo en los diferentes hospitales, y todo lo que nos queda por delante. Quiero agradecer especialmente al Dr. Enrique Calvo Aranda y a la Dra. Marta Novella el tener la gran suerte de poder contar con ellos siempre.

También quiero agradecer a todas las personas cuyas lecciones me han servido para mantener la dedicación a esta tesis a lo largo de todos estos años. La mayoría no pertenecen al ámbito médico. Quiero dar las gracias en especial a mis profesores del colegio, a mis profesores de música y a mis entrenadores, porque todo lo que me han enseñado y me siguen enseñando aparece cuando uno más lo necesita y a la vez menos lo espera.

Quiero agradecer a mis amigos de la universidad el haber sabido estar siempre cuando y como los necesitaba, seguramente sin darse cuenta. Quiero también dar las gracias a mis amigas de música por todo el bien que me hacen, seguramente sin darse cuenta. Y por supuesto a mis amigos músicos, médicos, deportistas y farmacéuticos, artistas 3D, postproductores y a tantos otros.

También quiero agradecer a mis tíos, primos y a toda mi familia, por hacer siempre que me sienta querido.

Quiero dar las gracias a mi tía Amparo por toda su ayuda desde que empecé esta tesis, de la que sin duda forma parte. Sin embargo, esto no deja de ser un grano de arena comparado con todo lo que siempre me da.

Quiero dar las gracias a mis padres por todo. No hay nada que no les pueda agradecer. Han puesto a mi disposición todo lo necesario, y más, para que me pueda desarrollar en todos los aspectos de mi vida, y sin su apoyo incondicional nada de esto hubiera sido posible.

Y quiero dar las gracias a Berta por creer en mí más que yo, por entenderme mejor que yo y porque saber que una persona como ella quiere estar a mi lado hace que todo sea mejor.

RESUMEN

Introducción

Las uveítis no infecciosas (UNI) son enfermedades inmunomediadas que pueden aparecer en el contexto de síndromes oftalmológicos o de enfermedades sistémicas, y que pueden comprometer de manera significativa la visión. En ocasiones, es necesario el uso de tratamiento inmunomodulador para alcanzar el control inflamatorio.

Objetivos

El objetivo general de esta tesis es analizar los factores relacionados con el pronóstico en pacientes con UNI tratados con inmunomoduladores en práctica clínica real. Este objetivo se ha dividido en varios objetivos específicos: describir y analizar las variables demográficas y clínicas relacionadas con la tasa de buena respuesta terapéutica, con la incidencia de recaídas tras suspensión de inmunomoduladores debido a mejoría clínica en diferentes UNI, y con el pronóstico y la aparición de complicaciones en las coriorretinopatías multifocales inflamatorias o síndromes de manchas blancas (SMB).

Material y métodos

Para cada objetivo específico se ha llevado a cabo un estudio de adecuado diseño para la pregunta de investigación correspondiente, para un total de cuatro estudios longitudinales retrospectivos, de los cuales tres forman el cuerpo principal de esta tesis, apoyados por dos revisiones sistemáticas de la literatura sobre el tratamiento inmunomodulador en UNI anteriores y no anteriores. Para ello, se han incluido pacientes atendidos en la Consulta de Uveítis del Hospital Clínico San Carlos (USIO-HCSC), hospital de tercer nivel, entre 1992 y 2018, y otros

atendidos hasta en otras cuatro Unidades de Uveítis de hospitales de referencia. Los pacientes habían sido diagnosticados de UNI, sin otros tipos de enfermedad ocular inflamatoria, enfermedad neoplásica o infección activa. Se llevó a cabo un análisis de supervivencia utilizando modelos robustos de regresión de Cox extendidos, bivariados y multivariados, analizando la asociación de variables demográficas y clínicas con las variables dependientes a estudio (buena respuesta terapéutica, reactivación de la enfermedad y pronóstico).

Resultados

Se describió la tasa de incidencia de buena respuesta al tratamiento inmunomodulador, de recaídas tras remisión y de aparición de complicaciones en SMB, y se analizaron las variables relacionadas con estos eventos. El riesgo para alcanzar una buena respuesta terapéutica fue menor si existía edema macular uveítico en el momento de la prescripción y con una dosis más alta de glucocorticoides orales prescrita en el año anterior a la prescripción de inmunomodulador, y se identificaron también factores asociados a la buena respuesta en función de la dosis de corticoide asociada al inmunomodulador; el uso temprano del inmunomodulador, la panuveítis y una dosis oral de glucocorticoides más alta al interrumpir el tratamiento se asociaron a un mayor riesgo de recaída; y en los SMB, los eventos previos de pérdida de visión, la presencia de neovascularización coroidea y de cataratas asociaron un peor pronóstico visual, mientras que la monoterapia con inmunomoduladores, pero no la terapia combinada, se asoció con una mayor tasa de incidencia de pérdida visual.

Conclusión

Existen factores asociados a la buena respuesta terapéutica, las suspensiones, las recaídas tras suspensión por mejoría y la aparición de complicaciones en UNI. Su identificación y aplicación en pacientes con UNI puede mejorar su pronóstico y su calidad de vida.

ABSTRACT

Introduction

Non-infectious uveitis (NIU) are immune-mediated diseases that can occur in the context of ophthalmologic syndromes or associated systemic diseases and can significantly compromise vision. In many cases, the use of immunomodulatory treatment is necessary to achieve inflammatory control.

Objectives

The main objective is to analyze the factors related to the prognosis in a cohort of patients with NIU obtained in real clinical practice. This objective has been subdivided into several secondary objectives, including the description and analysis of variables related to the rate of immunosuppressant discontinuation, factors associated with a good therapeutic response, the incidence of relapses after immunosuppressant discontinuation due to clinical improvement in different types of NIU, and the prognosis and occurrence of complications in ophthalmologic chororetinitis cases (White Dot Syndromes).

Materials and Methods

Studies appropriate to each corresponding research question were conducted, including four retrospective longitudinal studies, three of which form the main body of this thesis, and two systematic reviews of the literature on the evidence supporting immunomodulatory treatment in anterior and non-anterior NIU. Patients treated at the Uveitis Clinic of the Hospital Clínico San Carlos (USIO-HCSC), a tertiary hospital, between 1992 and up to 2018, were included based on the cutoff point derived from each study's publication. Additionally, patients treated in four

other Uveitis Units of reference hospitals were included. Patients had been diagnosed with NIU, without other diagnoses of inflammatory eye disease, neoplastic disease, or active infection. For longitudinal studies, survival analysis was conducted using bivariate and multivariate extended Cox regression models analyzing the association of demographic and clinical variables with the variables under study.

Results

The incidence rate of a good response to immunomodulatory treatment, the incidence of relapses after remission due to improvement, and the occurrence of complications in White Dot Syndromes in the study population were described, and the related variables were analyzed. Early use of immunomodulators, panuveitis, and a higher oral corticosteroid dose upon treatment discontinuation were associated with a higher risk of relapse; the risk of achieving a good therapeutic response was lower if uveitic macular edema was present at the time of prescription and with a higher dose of oral corticosteroids prescribed in the year before immunomodulator prescription, and factors associated with a good response based on the corticosteroid dose associated with the immunomodulator were also identified; and in White Dot Syndromes, previous events of vision loss, the presence of choroidal neovascularization, and cataracts were associated with a worse visual prognosis, while monotherapy with immunomodulators, but not combined therapy, was associated with a higher incidence rate of vision loss.

Conclusion

Factors associated with a good therapeutic response, discontinuations, relapses after discontinuation due to improvement, and the occurrence of complications in NIU have been identified. Identifying and applying these factors to NIU patients can improve their long-term prognosis and enhance their quality of life.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	VII
RESUMEN	IX
ABSTRACT	XI
ÍNDICE DE TABLAS	XVII
ÍNDICE DE FIGURAS	XIX
ÍNDICE DE IMÁGENES	XXI
ABREVIATURAS	XXIII
1. INTRODUCCIÓN	1
Antecedentes	3
Anatomía del ojo	3
Las uveítis	4
Etiología y epidemiología de las uveítis	9
Fisiopatología y etiopatogenia	11
Exploración oftalmológica de las uveítis	13
Diagnóstico de las uveítis	16
Uso de los estudios complementarios en el diagnóstico de las uveítis	20
Complicaciones de las uveítis	23
Edema macular	23
Membrana epirretiniana	24
Catarata	25
Glaucoma	25
Sinequias	26

Tratamiento de las uveítis no infecciosas no neoplásicas	26
Glucocorticoides	27
Tratamiento inmunomodulador	29
Fármacos inmunomoduladores clásicos	29
Fármacos biológicos: inhibidores del TNF- α	31
Otros fármacos	32
Tratamiento de las uveítis no infecciosas no neoplásicas según su localización anatómica.....	33
Tratamiento de las uveítis anteriores	33
Tratamiento de las uveítis no anteriores	34
Tratamiento del Edema Macular Uveítico	35
2. ESTADO DEL ARTE.....	37
Factores pronósticos de respuesta a tratamientos inmunosupresores en pacientes con uveítis no infecciosa	40
Factores de riesgo asociados a respuesta en función del fármaco	40
Factores asociados a respuesta en función de la enfermedad de base	43
Factores asociados a la suspensión del tratamiento inmunomodulador.....	44
Factores de riesgo asociados a recaídas tras remisión.....	46
Aparición de complicaciones en coriorretinopatías multifocales inflamatorias	47
Conclusión	49
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GLOBALES	51
Hipótesis.....	53
Objetivos globales	54
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	57
Métodos	59
Centros donde se han desarrollado los estudios	59
Pacientes	61
Definiciones	61
Variables	61
Ética.....	62
Características del análisis estadístico de los estudios	63

Análisis de supervivencia.....	63
Técnicas para estimar la función de supervivencia	65
Comparación de dos o más curvas de supervivencia.....	66
Regresión de Cox o Modelo de riesgos proporcionales	66
Supuesto de Riesgos proporcionales.....	67
Comprobación del supuesto de riesgos proporcionales	67
Aplicación del modelo de análisis de supervivencia en nuestros estudios	68
Modelos de Cox extendidos: aportación de nuestros estudios	69
Programas utilizados para el análisis estadístico de los estudios	70
5. RESULTADOS.....	71
ARTÍCULO 1. THERAPEUTIC RESPONSE AFTER IMMUNOSUPPRESSIVE DRUG PRESCRIPTION IN NON-INFECTIOUS UVEITIS: A SURVIVAL ANALYSIS	77
ARTÍCULO 2. INFLAMMATORY RELAPSES AFTER IMMUNOSUPPRESSIVE DRUG DISCONTINUATION IN UVEITIS PATIENTS: A SURVIVAL ANALYSIS.....	95
ARTÍCULO 3. VISUAL ACUITY LOSS AND DEVELOPMENT OF OCULAR COMPLICATIONS IN WHITE DOT SYNDROMES: A LONGITUDINAL ANALYSIS OF THREE CENTERS.....	111
6. DISCUSIÓN	127
Uso y manejo de inmunomoduladores en uveítis no infecciosa	131
Factores asociados a buena respuesta terapéutica y remisión.....	131
Factores asociados a suspensión.....	138
Factores asociados a recaídas tras suspensión por mejoría	141
Aparición de complicaciones en uveítis no infecciosas: síndromes de manchas blancas o coriorretinopatías multifocales inflamatorias	143
Limitaciones, fortalezas y aportación de los estudios	147
Limitaciones.....	147
Fortalezas y aportaciones de nuestros estudios.....	148
7. CONCLUSIONES	151
8. BIBLIOGRAFÍA	155

MATERIAL SUPLEMENTARIO	173
Artículo S1. <i>Immunosuppressive Drug Discontinuation in Noninfectious Uveitis From Real-Life Clinical Practice: A Survival Analysis</i>	175
La revisión sistemática de la literatura	185
Artículo S2. <i>Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with anterior uveitis: a systematic literature review</i>	187
Artículo S3. <i>Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with non-infectious intermediate and posterior uveitis, panuveitis and macular edema: A systematic literature review</i>	203

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Localización anatómica de las uveítis según localización de la inflamación.	5
Tabla 2. Descriptores de uveítis del grupo de trabajo <i>Standardization of Uveitis Nomenclature</i> (SUN).	6
Tabla 3. Patrones de presentación de las uveítis y diagnósticos asociados. Adaptado de <i>Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses....</i>	7
Tabla 4. Graduación de la celularidad en cámara anterior según el grupo de trabajo SUN.	17
Tabla 5. Graduación del brote en cámara anterior según el grupo de trabajo SUN.	17
Tabla 6. Terminología relacionada con la actividad de la uveitis según el grupo de trabajo SUN.	18
Tabla 7. Propuesta de pruebas según la localización anatómica de la uveítis.	22
Tabla 8. Relación entre hipótesis, objetivo del estudio para responder a esa pregunta de investigación, y estudio correspondiente.	55

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación anatómica de las uveítis	6
Figura 2. Ejemplo anonimizado de una página de Excel con las variables registradas en cada visita de cada paciente.	62
Figura 3. Ejemplo de curva de Kaplan-Meier correspondiente al estudio “ <i>Inflammatory Relapses after Immunosuppressive Drug Discontinuation in Uveitis Patients: A Survival Analysis</i> ” (45).....	65

ÍNDICE DE IMÁGENES

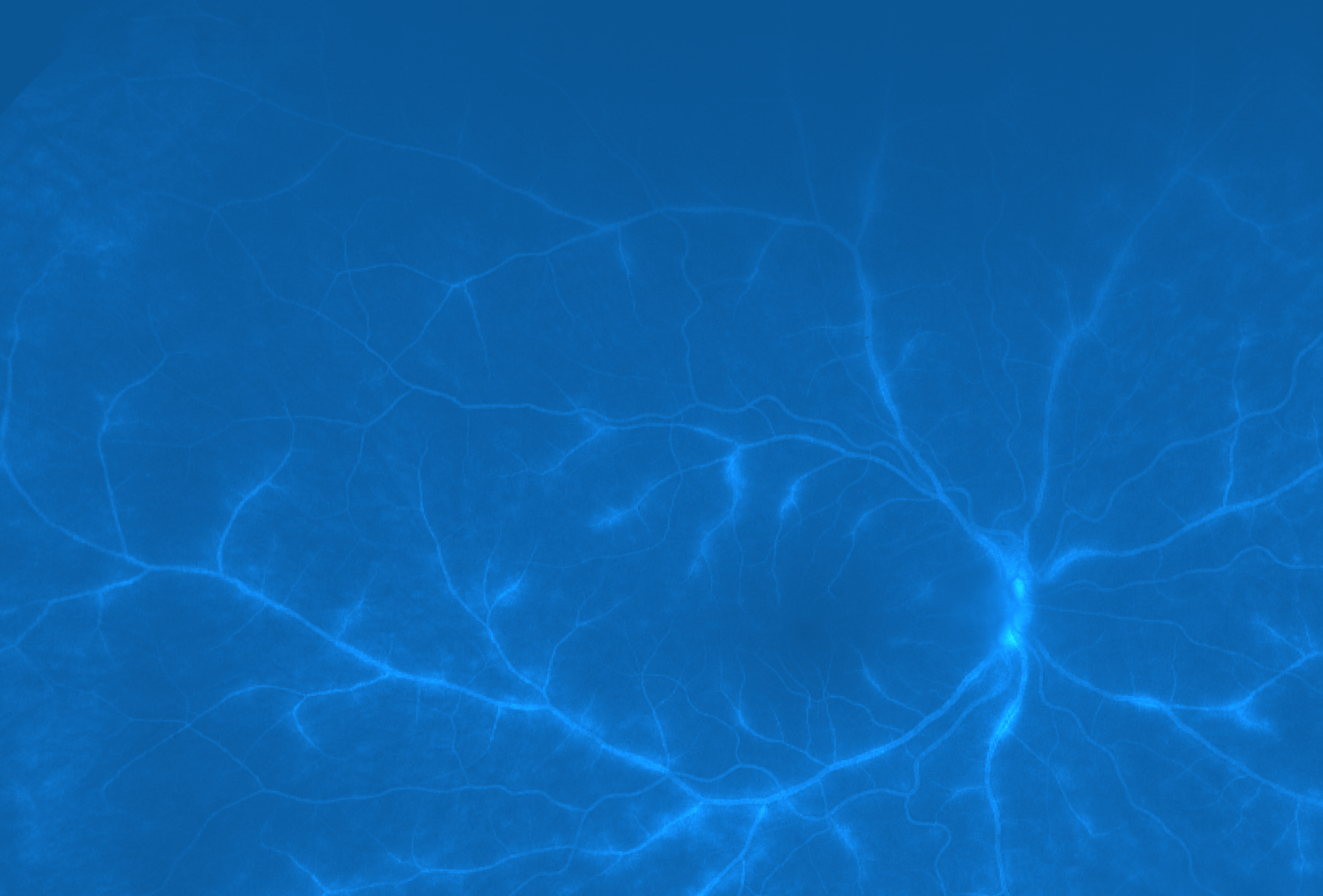
Imagen 1. Uveítis anterior aguda.....	5
Imagen 2. OCT normal.....	15
Imagen 3. Angiografía fluoresceínica en paciente con enfermedad de Behçet	16
Imagen 4. Bancos de nieve	18
Imagen 5. Retinografía de campo amplio en la que se aprecia haze vítreo y agregados inflamatorios (<i>snow balls</i>) en la cavidad vítrea, compatible con el diagnóstico de uveítis intermedia.....	19
Imagen 6. Vasculitis retiniana.....	19
Imagen 7. Edema macular	20

ABREVIATURAS

ADA	adalimumab
AIJ	artritis idiopática juvenil
ANA	anticuerpos antinucleares
AV	agudeza visual
AZA	azatioprina
CMV	citomegalovirus
CRB	coriorretinopatía de <i>birdshot</i>
CsA	ciclosporina A
CyC	ciclofosfamida
DM	diabetes mellitus
ECA	enzima convertidora de angiotensina
EM	edema macular
EMQ	edema macular quístico
g	gramo
HLA	<i>human leukocyte antigens</i>
HSV	herpes simplex virus
HTLV-1	virus linfotrópico de células T humanas tipo 1
IC	intervalo de confianza
IGRA	<i>interferón-gamma release assay</i>
IL	interleuquina
IFX	infliximab
JAK	<i>janus kinase</i>
kg	kilogramo
LB	linfocito B

LT	linfocito T
MER	membrana epirretiniana
mg	miligramo
ml	mililitro
MMF	micofenolato
MTX	metotrexato
OCT	Optical coherence tomography
OCTA	<i>OCT angiography</i>
OCT-SA	OCT segmento anterior
PanU	panuveítis
PCR	proteína C reactiva
PET	<i>Positron-emission tomography</i>
PIO	presión intraocular
PRKs	precipitados retroqueráticos
RM	resonancia magnética
RTX	rituximab
SEIO	Sociedad Española de Inflamación Ocular
SMB	síndromes de manchas blancas
SUN	trabajo <i>Standardization of Uveitis Nomenclature</i>
TAC	tomografía axial computarizada
TINU	tubulointerstitial nephritis and uveitis
TNF-α	factor de necrosis tumoral alfa.
UA	uveítis anterior
UI	uveítis intermedia
UNI	uveítis no infecciosa
UP	uveítis posterior
USIO-HCSC	Unidad de superficie e inflamación ocular- Hospital Clínico San Carlos
VEGF	vascular endothelial growth factor (factor de crecimiento endotelial vascular)
VKH	Vogt-Koyanagi-Harada
VSG	velocidad de sedimentación globular
VZV	<i>varicela zoster virus</i>

1. INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

Anatomía del ojo

El globo ocular se compone de tres capas concéntricas: la esclerocórnea (más externa), la úvea (intermedia) y la retina (interna).

La **esclerocórnea** es de consistencia rígida y está, a su vez, formada por dos estructuras: la **córnea**, que es una estructura transparente que recubre el segmento anterior del ojo y permite el paso de la luz hacia la retina, y la **esclera**, que es un tejido opaco, blanquecino y altamente resistente que recubre la parte posterior del globo ocular. En ella se insertan los músculos extraoculares. La transición entre ambas estructuras se denomina limbo esclerocorneal.

La **úvea** o capa media está compuesta de delante hacia atrás por el iris, el cuerpo ciliar y la coroides:

- El **iris** es la parte más anterior de la coroides. Es un tejido pigmentado en forma de disco perforado en su centro por la pupila. La contracción (miosis) o dilatación (midriasis) del iris es un reflejo fisiológico de adaptación a la luz. Detrás del iris se encuentra el cristalino, la lente natural del ojo, que contribuye al enfoque de la luz en la retina e interviene en el mecanismo de la acomodación para la visión próxima.
- El espacio comprendido entre la córnea y el iris se llama **cámara anterior** y el espacio entre el iris y el cristalino es la **cámara posterior**. Ambas cámaras están rellenas de humor acuoso, que es un líquido transparente que proporciona nutrientes para la córnea y el cristalino. Debe existir un equilibrio entre su producción y eliminación para el mantenimiento de la presión intraocular (PIO).

- El **cuerpo ciliar** es la parte media de la coroides. Contiene los procesos ciliares, que desempeñan un papel fundamental en la secreción de humor acuoso. La parte más posterior del cuerpo ciliar se denomina *pars plana*. Es una región anatómica de la coroides que no está cubierta por retina, y es por la que se inyectan los tratamientos intraoculares y los implantes de liberación sostenida de fármacos al interior de la cavidad vítrea.
- La **coroides** es un tejido muy vascularizado, situado entre esclera y retina.

La **retina**, la capa interna, es una membrana delgada que cubre una gran parte de la superficie interna del globo ocular. En ella se encuentran los fotorreceptores (conos y bastones) y las neuronas que transmiten las señales eléctricas al córtex occipital. La retina central contiene la mácula y la fovea. Su vascularización procede de la arteria y la vena central de la retina.

El espacio comprendido entre el cristalino y la retina se denomina **cámara vítrea** y contiene el humor vítreo, sustancia gelatinosa que rellena la mayor parte del globo ocular.

El **nervio óptico**, segundo nervio craneal, comienza en el disco óptico y a través de él se transmite la información visual desde la retina hasta el cerebro.

Las uveítis

Las uveítis son un conjunto de enfermedades con diferentes etiologías que tienen como característica común **la inflamación de la úvea** o capa media del ojo (1). Entre esas etiologías, destacan las uveítis infecciosas, inflamatorias, traumáticas y secundarias a neoplasias. Esta tesis está centrada en las uveítis no infecciosas y no neoplásicas, que pasaremos a denominar a lo largo de este documento como “Uveítis no infecciosas (UNI)”.

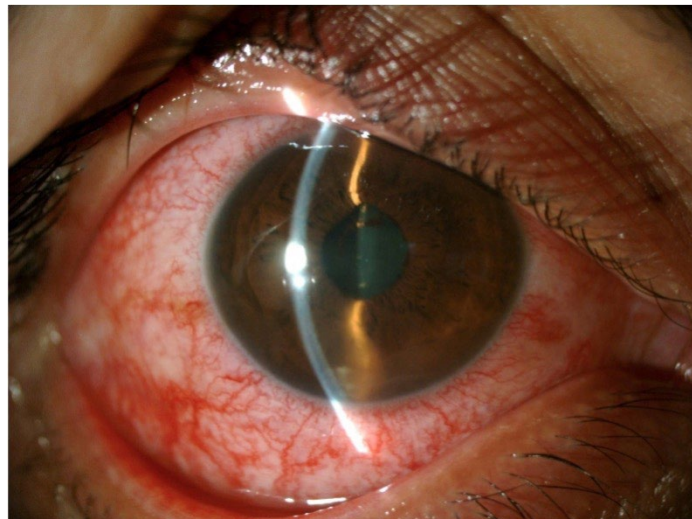
Las UNI incluyen un grupo variado de enfermedades inflamatorias inmunomediadas que afectan a la úvea y los tejidos adyacentes (1). Se clasifican principalmente en función de su localización anatómica (2), por las implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas que conlleva (3). Según esta clasificación, existen **cuatro grupos de uveítis**, la uveítis **anterior** (imagen 1), la uveítis **intermedia**, la uveítis **posterior** y la **panuveítis** (tabla 1, fig. 1).

Tabla 1. Localización anatómica de las uveítis según localización de la inflamación.

Tipo	Localización primaria de la inflamación	Incluye
Uveítis anterior	Cámara anterior	Iritis
		Iridociclitis
		Iritis anterior
Uveítis intermedia	Vítreo	Pars planitis
		Ciclitis posterior
		Hialitis
Uveítis posterior	Retina o coroides	Coroiditis focal, multifocal o difusa
		Coriorretinitis
		Retinocoroiditis
		Retinitis
Panuveítis	Cámara anterior, vítreo y retina o coroides	Neurorretinitis

Adaptado de *Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop* (4)

Es importante recalcar que el edema macular (EM) puede aparecer asociado cualquier tipo anatómico de uveítis, sin cambiar el diagnóstico de localización.

**Imagen 1.** Uveítis anterior aguda

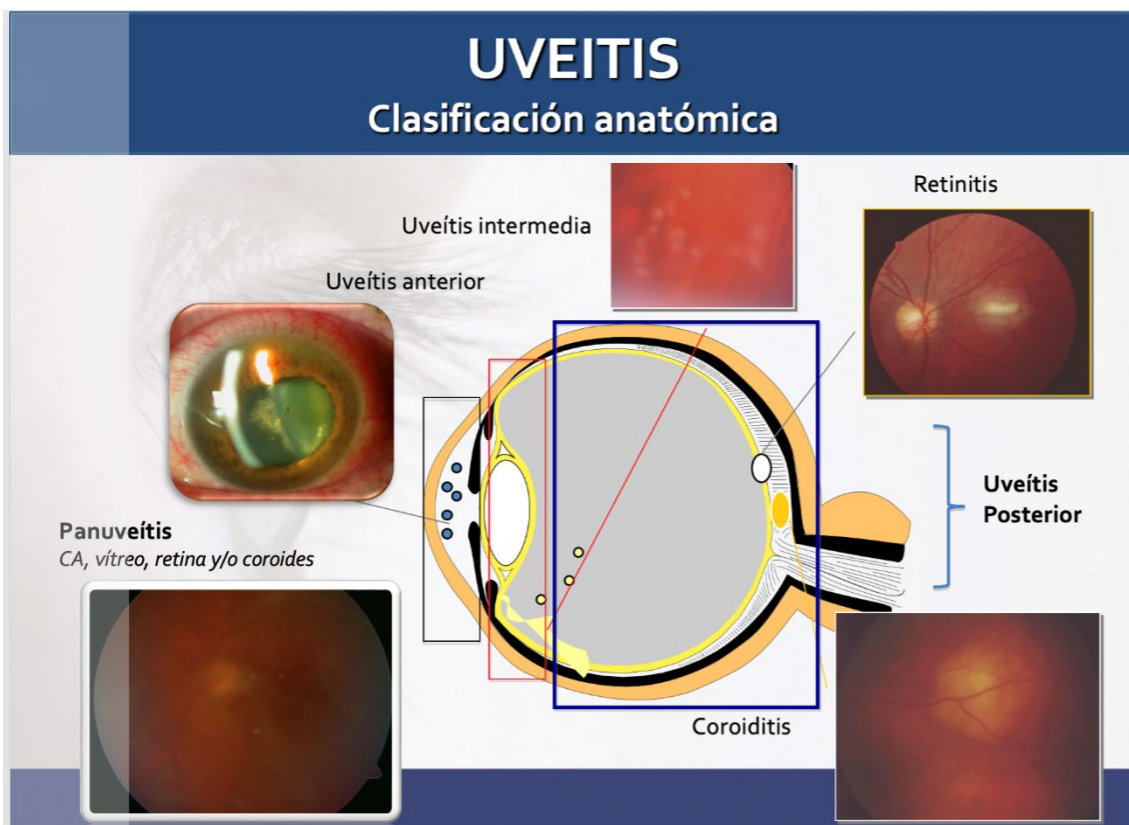


Figura 1. Clasificación anatómica de las uveítis

Además de por su localización anatómica, las uveítis pueden clasificarse también en función de su forma **de inicio, duración o curso** (tabla 2), o en función del **patrón de afectación**, que tiene relación directa con el tipo de afectación anatómica (tabla 3).

Tabla 2. Descriptores de uveítis del grupo de trabajo *Standardization of Uveitis Nomenclature* (SUN).

Categoría	Descripción	Comentario
Inicio	<ul style="list-style-type: none"> • Repentino • Insidioso 	
Duración	<ul style="list-style-type: none"> • Limitada • Persistente 	<ul style="list-style-type: none"> ≤ 3 meses de duración >3 meses de duración
Curso	<ul style="list-style-type: none"> • Agudo • Recurrente • Crónico 	<ul style="list-style-type: none"> • Inicio repentino y duración limitada • Episodios repetidos separados por períodos de inactividad sin tratamiento de ≥3 meses de duración • Uveítis persistente con recaída < 3 meses tras suspender el tratamiento

Adaptado de *Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop* (4)

Tabla 3. Patrones de presentación de las uveítis y diagnósticos asociados.

Patrón	Diagnósticos más frecuentemente asociados
Uveítis anterior aguda	
Unilateral recurrente	<ul style="list-style-type: none"> • Espondiloartritis • Idiopática no relacionada con HLA B27 • Idiopática relacionada con HLA B27 • Síndromes oftalmológicos • Enfermedad inflamatoria intestinal • Herpes • Uveítis vírica inespecífica • Sífilis • Psoriasis
Unilateral no recurrente	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática no relacionada con HLA B27 • Espondiloartritis Idiopática relacionada con HLA B27 • Síndromes oftalmológicos con UA • Herpes • Uveítis viral inespecífica • Enfermedad inflamatoria intestinal • Lupus eritematoso sistémico • Sarcoidosis
Aguda bilateral	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática no relacionada con HLA B27 • Psoriasis • Espondiloartritis • Síndromes oftalmológicos con UA • TINU
Crónica	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática relacionada con HLA B27 • Síndromes oftalmológicos con AU • Síndrome de Sjögren • Uveítis asociada a AIJ • Sarcoidosis • Exoftalmos • Espondiloartritis • Herpes

Patrón	Diagnósticos más frecuentemente asociados
Uveítis intermedia	
	<ul style="list-style-type: none"> • Pars planitis • Idiopática sin Snow Banks • Espondiloartritis • Sarcoidosis • Esclerosis múltiple
Coriorretinitis unilateral	<ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasmosis • Coriorretinopatías multifocales inflamatorias • Sarcoidosis • Sífilis
Coriorretinitis bilateral	<ul style="list-style-type: none"> • Coriorretinopatías multifocales inflamatorias • Toxoplasmosis • Lupus eritematoso sistémico • Síndromes mascarada
Vasculitis retiniana	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática • Enfermedad de Behçet • Síndromes mascarada • Tuberculosis • Sarcoidosis
Panuveítis	
Panuveítis con coriorretinitis	<ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasmosis • Panuveítis idiopática • Coriorretinopatías multifocales inflamatorias • Herpes • Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Panuveítis con vasculitis retiniana	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Behçet • Panuveítis idiopática • Sífilis • Enfermedad inflamatoria intestinal • Sarcoidosis • Pars planitis
Panuveítis con desprendimiento exudativo de retina	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada • Enfermedad de Behçet • Toxocariasis • Oftalmía simpática

Adaptado de *Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses* (3).

AIJ: artritis idiopática juvenil; HLA: human leukocyte antigens; UA: uveítis anterior; TINU: tubulointerstitial nephritis and uveitis

Etiología y epidemiología de las uveítis

Las UNI, especialmente aquellas que afectan al segmento posterior del ojo, pueden conducir a pérdida de visión significativa e incluso ceguera, generando un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes (3,5). Además, asocian una importante carga económica tanto para el paciente como para el sistema sanitario (6,7). Son la causa de entre un 5 y un 10% de los casos de ceguera en el mundo, y hasta un 35% de los pacientes con uveítis presentan desde pérdida visual significativa hasta ceguera legal. Pueden ocurrir de forma aislada o como manifestaciones de enfermedades sistémicas subyacentes, incluyendo enfermedades reumáticas, en un número significativo de pacientes (8) (ver tabla 3). La prevalencia y expresión fenotípica de los diferentes tipos de uveítis dependerá de la edad, el sexo, la distribución geográfica, la influencia medioambiental, los factores genéticos y los hábitos sociales (9).

Los factores etiológicos y epidemiológicos asociados a las uveítis varían en función del tipo de uveítis. La causa infecciosa es la más frecuente en países en vías de desarrollo, y los agentes infecciosos implicados varían según la localización anatómica de la afectación. Entre las causas no infecciosas más comunes se incluyen la uveítis anterior (UA) asociada a HLA-B27 (4–32%), la iridociclitis heterocrómica de Fuchs, la sarcoidosis, el Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), la oftalmía simpática, la coriorretinopatía en perdigonada (coriorretinopatía de *birdshot*, CRB), la coroiditis multifocal, la coroiditis serpiginosa y la enfermedad de Behçet (9). A continuación, nos centraremos en las causas de UNI de acuerdo a su localización anatómica:

- La **uveítis anterior** (UA) es la forma más común de uveítis. En países occidentales su prevalencia llega a alcanzar el 90% del total de las uveítis en atención primaria y el 50-60% en centros terciarios. En la mayoría de las ocasiones no se encuentra una causa subyacente, siendo diagnosticadas como idiopáticas entre el 38 y el 88% de las UA. La prevalencia de espondiloartritis en pacientes con uveítis se estima alrededor del 5% para cualquier tipo de uveítis y el 8-12% para las UA agudas (9).
- Las **uveítis intermedias** (UI) son las menos frecuentes, y suponen aproximadamente el 15% de las uveítis. La mayoría son idiopáticas (60-100%, según las series), y entre las etiologías identificables se incluye la sarcoidosis, la esclerosis múltiple, la infección por el virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), la sífilis, la enfermedad de Lyme o el linfoma intraocular (9).
- Las **uveítis posteriores** (UP) son la segunda forma más común (15–30% del total de las uveítis). La mayoría son idiopáticas, seguidas en frecuencia por la toxoplasmosis, cuya

prevalencia varía según la localización geográfica. Otras de las causas más comunes son la infección por citomegalovirus, la sarcoidosis, la CRB, la toxocariasis y la necrosis retinal aguda. La sarcoidosis supone entre el 1 y el 13% de los casos de UNI en occidente.

- La prevalencia de las **panuveítis** (PanU) también es muy variable según la localización geográfica, siendo más alta en Sudamérica, África y Asia. La PanU idiopática es la más común en Europa (22-99%), y las causas más frecuentemente asociadas son la enfermedad de Behçet, con una prevalencia mayor en la zona del Mediterráneo, la sarcoidosis o el Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) (9).

Existen diferencias en cuanto a la distribución y causas de las uveítis, y en concreto de las UNI según la franja de **edad** (9).

- Las uveítis en **niños** suponen el 5–16% de todos los casos de uveítis en la mayoría de los centros terciarios. La incidencia anual en Europa es de unas 10 veces menor comparada con la de los adultos. Asocia mayor tendencia a la cronicidad, mayores tasas de complicaciones y de pérdida de visión, de manera que hasta un tercio de los niños con uveítis presentan pérdida visual grave. Este riesgo es mayor si la uveítis aparece antes de los 5 años de edad. La UA idiopática es el tipo de uveítis más frecuente, seguida de la asociada a artritis idiopática juvenil (AIJ), que es a su vez la enfermedad sistémica más frecuentemente asociada a uveítis en esta franja de población. La uveítis asociada a ANAs sin diagnóstico de AIJ es una entidad para tener en cuenta en estos pacientes. La UP es el segundo tipo más común de uveítis en este grupo de edad (15–50%).
- En **adultos jóvenes**, la localización más frecuente es la UA, con un aumento comparativo de UI frente a otros grupos asociado con la mayor incidencia de esclerosis múltiple en mujeres jóvenes caucásicas.
- Las uveítis en **pacientes por encima de 60 años** suponen el 6-21.8% de las uveítis de inicio. Las UNI en esta franja de edad son más frecuentemente idiopáticas. En cuanto a la localización, las UA suponen el 22-75%, las UI 4,4-8,8%, las UP 7,3-20,9%, y las PanU el 13,2-41,7%. El linfoma intraocular es infrecuente.

En cuanto a la distribución por **sexos**, estudios en Europa, USA o Japón no han encontrado claras diferencias en la incidencia global de uveítis. Si se analizan los diferentes tipos de UNI, la UA asociada a HLA-B27 es más frecuente en hombres, mientras que la UA crónica asociada a AIJ y la uveítis asociada a esclerosis múltiple es más frecuente en niñas y en mujeres jóvenes y de mediana edad, respectivamente. En países en vías de desarrollo los hombres presentan mayor incidencia de uveítis con una ratio de 2:1, probablemente por una mayor exposición a ciertos tipos de uveítis infecciosas, pero también hay que tener en cuenta que solicitan atención médica

más frecuentemente que las mujeres. Las uveítis de causa autoinmune son más frecuentes en mujeres, lo cual puede estar condicionado por factores hormonales, genéticos y ambientales (9).

En España, un estudio de 2022 ha analizado las características epidemiológicas de las uveítis registradas en toda la región de Toledo (10). Se registraron 389 casos de uveítis, con una prevalencia de 58,7 casos por 100.000 habitantes (IC 95% 53,0-64,9), con una edad media de los pacientes de 47.0 ± 20.6 años, de los cuales el 57.8% fueron mujeres. La localización anatómica más prevalente fue la UA (54.2 casos por 100.000 habitantes; 95% IC 48,1-60,8). En adultos, la prevalencia fue mayor para las uveítis idiopáticas (31,7 casos por 100.000 habitantes; 95% IC 27,1-36,9), mientras que la etiología autoinmune fue la más frecuente en niños (10.6 casos por 100.000 habitantes; 95% IC 5,8-17,7). En adultos, la uveítis autoinmune fue la segunda causa más frecuente (23.5%) después de las idiopáticas, con una prevalencia de 15,8 casos por 100.000 habitantes (IC 95% 12.6-19.6), seguido de síndromes oftalmológicos (14,5%), infecciones (48%) y síndromes de mascarada (0,6%).

Fisiopatología y etiopatogenia

La etiopatogenia de las uveítis es en general desconocida, aunque existe evidencia para aceptar que existe una base autoinmune como causa de la enfermedad. Como en otras enfermedades mediadas por el sistema inmune, los linfocitos B y T juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, al igual que firmas de citoquinas y quimiocinas y vías de señalización, combinados con factores medioambientales (11)

Varios estudios han demostrado una **predisposición genética** a padecer uveítis, y se han identificado diferentes *loci* de susceptibilidad para padecer estas enfermedades (12). De hecho, desde hace décadas se han identificado múltiples variantes genéticas relacionadas con diferentes tipos de uveítis. Los más reconocidos y utilizados en la práctica clínica habitual son:

- **HLA B27**: aproximadamente el 55% de los pacientes caucásicos con UA tienen el antígeno HLA-B27, comparado con el 8-10% en la población general. La UA aparece en el 1% de la población con HLAB-27 frente al 0,2% de la población general. El HLA-B27 está presente en el 94% de los pacientes con uveítis y espondiloartritis asociada (9). Un estudio confirmó que los pacientes con UA y HLA-B27 con diagnóstico de espondilitis anquilosante eran predominantemente hombres y presentaban con mayor frecuencia afectación bilateral, exudados fibrinosos, sinequias y glaucoma secundario, comparados con los pacientes con HLA-B27 sin espondilitis anquilosante. El pronóstico visual en

los pacientes con HLA-B27 fue peor, probablemente debido a la mayor prevalencia de catarata complicada en los pacientes con espondilitis anquilosante. Los pacientes con UA anterior asociada a HLA-B27 pueden presentar afectación vascular retiniana, con afectación periférica en un 39,3% (13).

- **HLA B51:** el HLA-B5/B*51 es considerado el factor de susceptibilidad genética más fuerte para enfermedad de Behçet identificado hasta la fecha. Sus efectos pueden deberse a una combinación de diferentes funciones asociadas al HLA de clase I y/o a propiedades estructurales de la cadena pesada del HLA-B*51. No hay evidencia que apoye su uso como marcador diagnóstico o pronóstico de la enfermedad (14).
- **HLA A29:** asociado a CRB, una causa poco frecuente de UP predominante en países desarrollados y particularmente en el norte de Europa (15). Su detección supone un factor de riesgo genético fuerte para padecer esta patología (16), con un aumento del riesgo de entre 50 y 224 veces.

Las enfermedades más frecuentemente asociadas a las uveítis varían en función de la localización anatómica y el patrón de afectación (Tabla 3). Por ejemplo, la prevalencia de la artritis reactiva es del 3% para todos los casos de uveítis, pero aumenta a un 5-10% en pacientes con UA aguda. La prevalencia de uveítis entre los pacientes con espondilitis anquilosante es del 20-40%, del 12-37% en la artritis reactiva, del 7-16% en la artritis psoriásica y del 2-9% en enfermedad inflamatoria intestinal. La prevalencia de la UA asociada a espondiloartritis aumenta si el paciente presenta HLA-B27. Por otro lado, la panuveítis causada por VKH es poco frecuente en Europa (0-3% del total de las panuveítis) pero común en Asia (11-29% del total de las panuveítis). Se ha postulado una respuesta autoinmune a antígenos asociados con la melanina en esta enfermedad, por lo que podría ser más prevalente en pacientes con un tono de piel más oscuro (9).

Por último, el papel de la interleuquina 6 (IL-6) en el EM, una complicación frecuente en uveítis, ha sido evaluado en diferentes estudios. Los mecanismos por los cuales esta citoquina puede producir EM son el aumento de la población de linfocitos T *helper* sobre la T reguladora con un aumento de citoquinas proinflamatorias, como el TNF- α . Además, induce la producción de *vascular endothelial growth factor* (VEGF) y facilita la filtración vascular por regulación a la baja de las proteínas de unión en células endoteliales retinianas. El tratamiento con inhibidores de la IL-6 ha demostrado ser útil para el tratamiento del EM uveítico (17).

Exploración oftalmológica de las uveítis

Para el diagnóstico y seguimiento de las uveítis, existen diferentes herramientas que pueden valorar la presencia de inflamación a nivel ocular en las distintas localizaciones mediante diferentes abordajes. Los diferentes tipos de UNI pueden tener hallazgos específicos en función de los tejidos oculares involucrados y el tipo de proceso inflamatorio o infeccioso que los caracteriza. Sin embargo, algunos cambios transitorios o permanentes en la anatomía y fisiología del ojo pueden ocurrir independientemente del tipo de uveítis subyacente. A continuación, se presentarán las medidas e instrumentos de medición más utilizados en oftalmología, aplicados al estudio de las UNI.

- **Agudeza visual (AV):** la agudeza visual es la medición de la capacidad del ojo para discriminar dos estímulos separados en el espacio sobre un fondo uniforme y contrastado (18). El mínimo ángulo de resolución que permite al ojo humano identificar dos puntos como estímulos diferentes se define como el umbral de resolución, y la AV es el recíproco de este umbral. Las escalas de medición más frecuentes son la escala de Snellen y el LogMAR (18).
- **Campimetría:** determina el umbral de sensibilidad luminosa en la zona central de la retina (19). Es útil para la valoración de pacientes con glaucoma asociado a uveítis y en la monitorización del daño estructural retiniano, así como en las neuritis ópticas.
- **Lámpara de hendidura:** técnica fundamental en la exploración oftalmológica, que permite ver y cuantificar o graduar la cantidad de células inflamatorias en la cámara anterior y en el vítreo anterior (20). Otros signos de inflamación en el segmento anterior incluyen la inyección perilimbal, la presencia de depósitos de células inflamatorias en el endotelio corneal (precipitados queráticos) y los nódulos en iris.
- En la exploración del fundus mediante **oftalmoscopia indirecta** se puede encontrar edema del disco óptico como manifestación primaria de la inflamación del nervio óptico, o como una complicación estructural secundaria de inflamación en otras localizaciones del ojo (20). El EM, la causa de pérdida de visión más común en uveítis, está causado por la exudación de fluido en el área macular y se detecta tanto por exploración clínica como por imagen.

La inflamación de los vasos sanguíneos retinianos puede aparecer como envainamiento vascular (vasos rodeados por un tejido inflamatorio o edematoso) o como una vasculitis retiniana oclusiva con hemorragias retinianas asociadas, manchas algodinosas, y falta de perfusión retiniana. La retinitis casi siempre es debida a

infecciones de diferentes etiologías, aunque también puede aparecer asociada a la enfermedad de Behçet (20).

Los nódulos oculares causados por enfermedades granulomatosas pueden aparecer en el iris o en la coroides y pueden ser el resultado de infecciones como tuberculosis o enfermedades granulomatosas no infecciosas como la sarcoidosis (20).

- **Tomografía de coherencia óptica (Optical coherence tomography, OCT):** La OCT (imagen 2) es una técnica de imagen que proporciona imágenes casi histológicas de los tejidos oculares in vivo, con una resolución superior a otras técnicas (entre 5 y 10 micrómetros (21)). La introducción de la OCT ha cambiado la comprensión y el manejo de diferentes enfermedades, permitiendo la valoración estructural de los tejidos oculares. Se puede combinar con la visualización del flujo sanguíneo (angiografía) de los vasos de las áreas dañadas con la *OCT angiography* (OCTA). El aumento de permeabilidad de las paredes vasculares es una de las manifestaciones claves de la inflamación, derivando en el filtrado de proteínas inflamatorias y la migración de células inflamatorias del espacio intravascular hacia el área inflamada. En el ojo, estos cambios se presentan clínicamente por la presencia de células inflamatorias en cámara anterior o en la cavidad vítrea. Mediante la OCT, se puede valorar la presencia de estas células inflamatorias, la opacidad vítrea, agregados vítreos y cambios en el flujo sanguíneo si se utiliza OCTA. También puede valorar el aumento en el grosor coroideo en la mayoría de los casos de uveítis, incluyendo aquellos que afectan al segmento anterior. La valoración de la inflamación en la cabeza del nervio óptico también puede ser realizada mediante OCT, así como el aumento de densidad vascular en esa área mediante OCTA. Otra de las complicaciones más comunes en uveítis es el EM quístico, difícil de valorar por biomicroscopía tradicional, sobre todo si existe opacidad de medios. Mediante la OCT se puede visualizar y cuantificar fácilmente el EM de forma no invasiva, por lo que se considera el *gold standard*. La membrana epirretiniana (MER), que puede definirse como la proliferación pre-retiniana de células miofibroblásticas asociadas con matriz extracelular, también puede ser valorada por OCT. Consiste en la formación de una fina capa de tejido cicatricial sobre la superficie de la retina, y puede aparecer también como complicación de la inflamación crónica. Tanto OCT como OCTA son útiles para detectar y manejar neovascularización coroidea inflamatoria (21), que es el crecimiento de vasos sanguíneos anormales procedentes de la coroides asociado a diferentes patologías, como la degeneración macular asociada a la edad o las uveítis. La OCT de segmento anterior (OCT-SA) permite valorar las capas de la córnea y el daño

estructural asociado a enfermedades inflamatorias corneales, la cámara anterior, el iris y el cristalino.

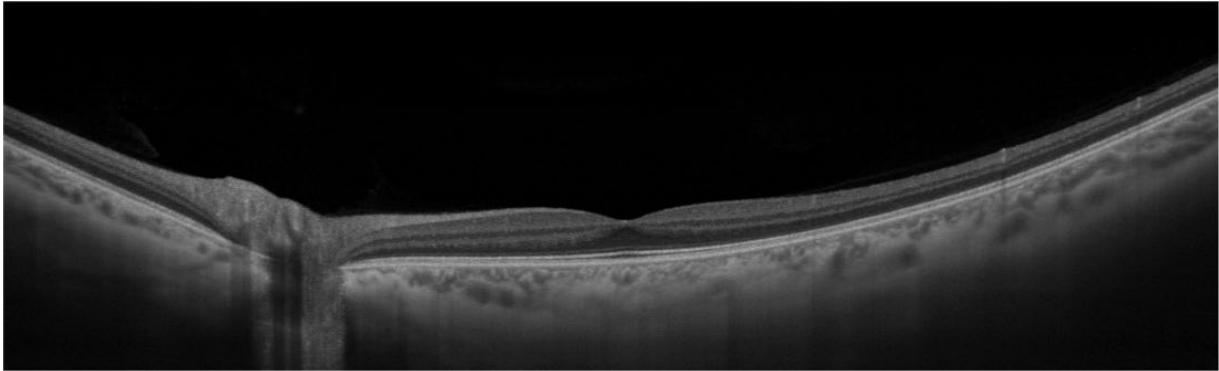


Imagen 2. OCT normal

- **Angiografía:** se trata de una prueba diagnóstica que evalúa las alteraciones en el fundus secundarias a inflamación intraocular, especialmente en las uveítis intermedias, posteriores y panuveítis. Existen dos tipos de angiografía según el tipo de contraste intravenoso, la angiografía fluoresceínica y la angiografía con verde de indocianina, que permiten permitir la visualización de diferentes estructuras involucradas en las uveítis del polo posterior y proporciona información en cuanto a la localización y extensión de las uveítis (imagen 3), aunque los patrones obtenidos tienen baja especificidad en el diagnóstico diferencial. Es el *gold standard* en el estudio de las vasculitis retinianas, permitiendo identificar la actividad inflamatoria mediante la observación de fuga de contraste y tinción tardía de la pared del vaso inflamado, así como complicaciones de las mismas como la oclusión vascular. Sin embargo, la angiografía fluoresceínica no permite el estudio adecuado de la corioides y los capilares corioides, que son mejor valorados mediante la angiografía de verde indocianina (22).

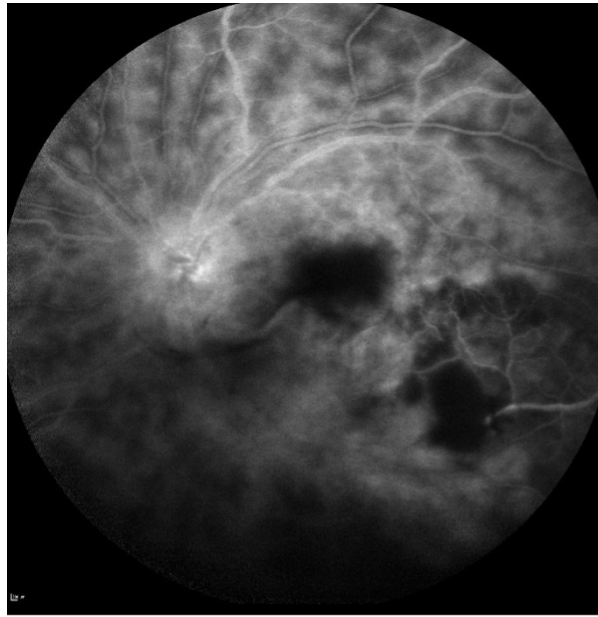


Imagen 3. Angiografía fluoresceínica en paciente con enfermedad de Behçet

- **Otras modalidades:** existen otras modalidades de imagen como la OCT *en face* (23), la ecografía B scan (24), útil para valorar el fondo de ojo en presencia de opacidad de medios, o la resonancia magnética (25), que pueden tener un papel en el diagnóstico y seguimiento de las uveítis.

Diagnóstico de las uveítis

El diagnóstico clínico de las uveítis requiere de la exploración física llevada a cabo por un oftalmólogo experto y de la realización de distintas pruebas complementarias, sobre todo en aquellas uveítis con afectación del polo posterior. Existen hallazgos característicos de las uveítis según su localización anatómica. Los más frecuentemente valorados son los siguientes (26):

- **Uveítis anterior:** inflamación predominantemente anterior al cristalino.
 - Celularidad en cámara anterior (27): existen diferentes métodos para medirla, y el grado se relaciona con la actividad (ver tabla 4)
 - Hipopion: Colección de material en la cámara anterior del ojo. Puede ser estéril, como consecuencia de un proceso inflamatorio intraocular, o no estéril, como consecuencia de una infección intraocular grave
 - Sinequias anteriores: adherencia del iris a la córnea.

- Sinequias posteriores: adherencia del iris al cristalino. Es un hallazgo inespecífico que es más común en algunas formas de uveítis (como la asociada a HLA-B27 o a sarcoidosis) que en otras.
- Precipitados retroqueráticos (PRKs): pequeños agregados de células inflamatorias que se forman en la superficie posterior de la córnea, específicamente en el endotelio corneal, como resultado de procesos inflamatorios. Los acúmulos de gran tamaño se catalogan en ocasiones como “granulomatosos” y se pueden ver en enfermedades como la sarcoidosis, la tuberculosis y la infección por herpes zóster.
- Queratopatía en banda: depósito de calcio en el epitelio corneal. Hallazgo común en las uveítis asociadas a AIJ.
- **Flare**: turbidez en la cámara anterior observada con lámpara de hendidura causada por el aumento de proteínas en la cámara anterior que aparece por disrupción de la barrera hematoacuosa en UA.

Tabla 4. Graduación de la celularidad en cámara anterior según el grupo de trabajo SUN.

Grado	Células por campo
0	<1
0.5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

Adaptado de *Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop* (4)

En función de estos hallazgos, se han definido criterios para graduar el brote en cámara anterior (tabla 5) y diversos términos relacionados con la actividad de la UA (tabla 6).

Tabla 5. Graduación del brote en cámara anterior según el grupo de trabajo SUN.

Grado	Descripción
0	Sin brote
1+	Tenue
2+	Moderado (iris y cristalino claros)
3+	Marcado (iris y cristalino borrosos)
4+	Intenso (humor acuoso fibrinoso/plástico)

Adaptado de *Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop* (4)

Tabla 6. Terminología relacionada con la actividad de la uveítis según el grupo de trabajo SUN.

Términos referidos a la actividad	Definición
Inactivo	Sin inflamación en cámara anterior (Grado 0)
Empeoramiento	Aumento en dos escalones en el nivel de inflamación o aumento de grado 3+ a 4+
Mejoría	Descenso en dos escalones en el nivel de inflamación o descenso a grado 0
Remisión	Enfermedad inactiva por ≥ 3 meses tras suspender todos los tratamientos para la enfermedad ocular

Adaptado de *Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop* (4)

- **Uveítis intermedia:** inflamación localizada predominantemente en la cavidad vítrea y la retina periférica.

Ni el humor vítreo ni la cámara anterior son técnicamente parte del tracto uveal, pero la presencia de leucocitos en cualquiera de ellas suele indicar uveítis.

- Bancos de nieve (*Snowbanks*): material inactivo que contiene restos acelulares con colágeno tipo I, II y III (28) (imagen 4).
- Bolas de nieve (*Snowballs*): agregados celulares en el vítreo inferior (células epitelioides y células gigantes multinucleadas) (imagen 5).

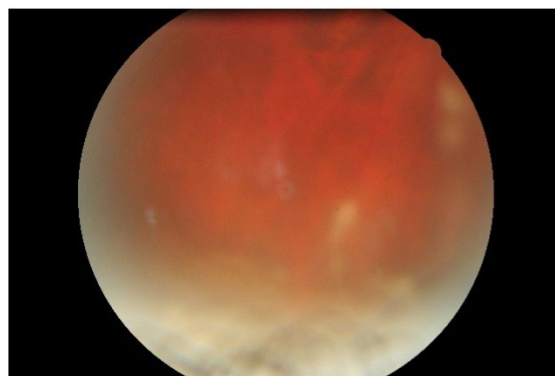


Imagen 4. Bancos de nieve

- Vitritis: Presencia de células inflamatorias en la cavidad vítrea.
- Pars planitis: inflamación de la pars plana, región anatómica de la coroides que no está cubierta por retina.

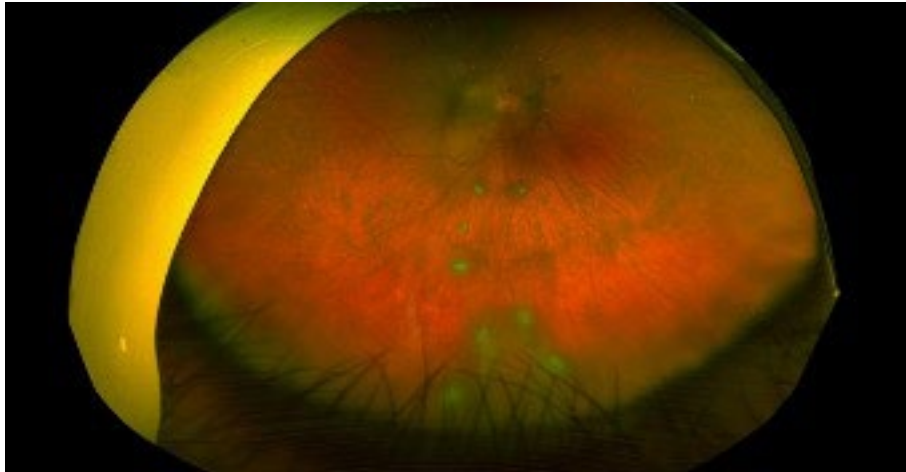


Imagen 5. Retinografía de campo amplio en la que se aprecia haz vítreo y agregados inflamatorios (*snow balls*) en la cavidad vítrea, compatible con el diagnóstico de uveítis intermedia

- **Uveítis posterior:** inflamación que afecta a las estructuras del segmento posterior del ojo, pudiendo afectar a retina (retinitis), coroides (coroiditis) o ambas, o de los vasos de la retina (vasculitis).
 - Vasculitis retiniana: inflamación de los vasos centrales de la retina (imagen 6). Puede ser periférica o central.

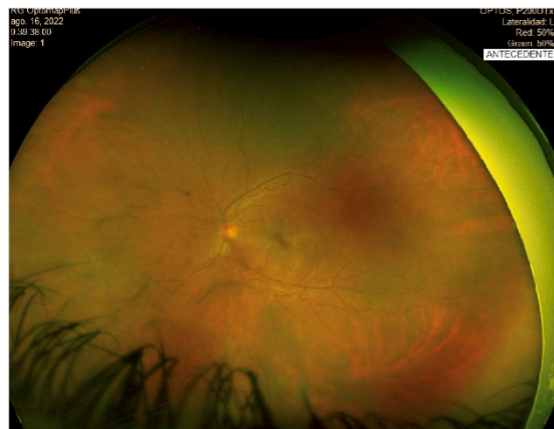


Imagen 6. Vasculitis retiniana

- Coroiditis: inflamación de la coroides, capa vascular de la pared del ojo.
- Retinitis: inflamación de la retina.
- Coriorretinitis: inflamación de la coroides y la retina.
- Papilitis: inflamación de la parte anterior del nervio óptico.

- **Panuveítis:** inflamación simultánea de la cámara anterior, el humor vítreo y la retina y/o coroides.
- **Edema macular (EM):** complicación común de las uveítis que afectan a la visión central y que puede precisar tratamiento con glucocorticoides locales inyectados (imagen 7).

La presencia de EM en una uveítis anterior no es indicativa de panuveítis si no existe actividad inflamatoria a nivel intermedio o posterior. El EM se desarrolla con más detalle en la sección acerca de las complicaciones de las uveítis.

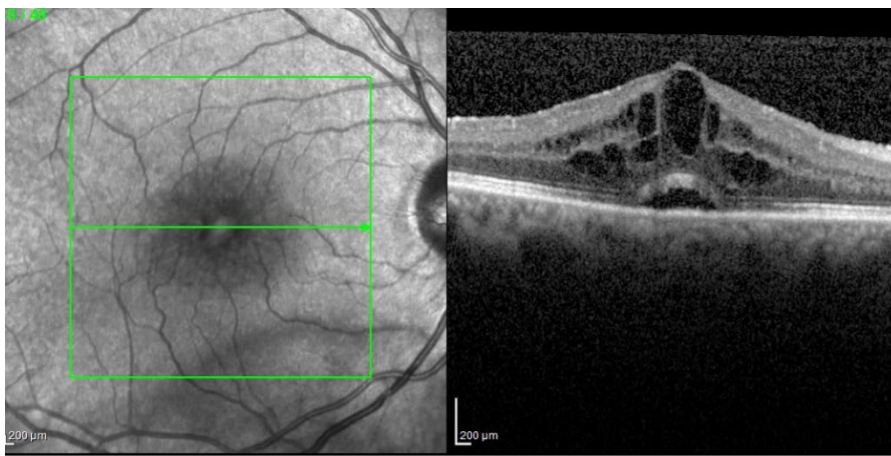


Imagen 7. Edema macular

Uso de los estudios complementarios en el diagnóstico de las uveítis

Existen escasos estudios que hayan evaluado el valor de los estudios complementarios en el manejo de las uveítis. Las recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad derivan principalmente de la experiencia y de estudios retrospectivos (29).

En el estudio ULISSE (30) es un estudio controlado que compara el abordaje estandarizado en 3 pasos frente a una estrategia abierta que permitía al oftalmólogo cualquier tipo de prueba. La estrategia constaba de un primer paso común para todos los tipos de uveítis; el paciente era examinado por un oftalmólogo y un médico internista, determinaban el tipo anatómico de la uveítis y solicitaban una serie de pruebas independientemente del tipo de uveítis (hemograma, VSG, PCR, test de la tuberculina, serología de sífilis y radiografía de tórax), pudiendo solicitar pruebas extra según los hallazgos clínicos. Si no se llegaba a un diagnóstico, el estudio permitía solicitar pruebas más complejas según el tipo anatómico de uveítis y según hallazgos clínicos. Si no se establecía un diagnóstico, se consideró un fallo de la estrategia de forma que el profesional

podía solicitar pruebas de forma libre. De entre los 903 pacientes incluidos, se alcanzó un diagnóstico etiológico en el 54,4% de los pacientes en el grupo abierto y en el 49,5% de los del grupo estandarizado ($p = 0,2$). Se realizaron más pruebas en el grupo abierto que en el estandarizado (5371 vs 3759, $p < 0,0001$). Por tanto, la estrategia estandarizada parece coste-efectiva.

Otros autores han propuesto la combinación de pruebas para el diagnóstico inicial de las uveítis, con combinaciones de hemograma, VSG, serología de sífilis, toxoplasma y herpes, tipado de HLA, medición de enzima convertidora de angiotensina (ECA), pruebas inmunológicas y radiografía de tórax (29), entre otras.

La indicación de las pruebas radiológicas, aparte de la radiografía de tórax, dependerá de la sospecha etiológica. En casos de sospecha de tuberculosis o sarcoidosis, se puede valorar la realización de una tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, en pacientes con UI se puede valorar la realización de una RM craneal para la valoración de lesiones desmielinizantes, o en casos de UA recurrentes se puede valorar la realización de pruebas de imagen a nivel de sacroilíacas y columna para descartar espondiloartritis asociada (29). La tomografía por emisión de positrones, (*Positron-emission tomography*, PET) puede valorarse en casos de sospecha de sarcoidosis.

En casos seleccionados, se puede valorar la realización de pruebas invasivas. La biopsia de glándula salival menor y/o fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar se debe considerar si se sospecha sarcoidosis. La punción lumbar puede considerarse en algunos casos, como en casos de sospecha de esclerosis múltiple o de síndrome de VKH.

Por último, un estudio retrospectivo de cohortes evaluó la relevancia de diferentes pruebas diagnósticas en uveítis (31). Incluyó 300 pacientes con uveítis que no se hubieran manifestado durante el curso de enfermedades previamente diagnosticadas. La TAC de tórax fue sugestivo de sarcoidosis en 83 (29%), y los hallazgos anormales en esta prueba se asociaron con la presencia de *snowballs* y/o coroiditis multifocal periférica ($p = 0,004$), linfopenia en sangre periférica ($p < 0,0001$), y niveles de ECA 1,5 veces por encima del límite alto de la normalidad ($p = 0,0003$). La broncoscopia mostró la presencia de granulomas en 18 pacientes (11%) y se asoció siempre a la presencia de hallazgos anormales en la TAC de tórax, mientras que la linfocitosis alveolar sugestiva de sarcoidosis se encontró en 45 pacientes (27%), de los cuales el 31% tenían una TAC de tórax normal. Los hallazgos relacionados con las anomalías en la broncoscopia fueron *snowballs* y/o coroiditis multifocal periférica ($p = 0,003$), ECA 1,5 veces por encima del límite alto de la normalidad ($p = 0,007$) y anomalías en la TAC de tórax ($p < 0,0001$). La biopsia de glándula salival mostró granulomas en 12 pacientes (5%). La RMN cerebral mostró alteraciones en 15

pacientes (9%) que sobre todo presentaban *snowballs* y/o vasculitis retiniana. Las principales causas de uveítis fueron tuberculosis latente (25%) y sarcoidosis (22%), y el 34% quedaron sin origen claro. Se observó un 31% de recaídas que no varió entre aquellos con diagnóstico identificado frente a aquellos con uveítis idiopática.

En definitiva, no existe un acuerdo unánime a la hora de abordar el diagnóstico de las uveítis, y las pruebas diagnósticas dependerán de los hallazgos clínicos y pruebas diagnósticas iniciales. En la **tabla 7** se proponen una serie de pruebas diagnósticas a valorar en función de la localización anatómica de la uveítis.

Tabla 7. Propuesta de pruebas según la localización anatómica de la uveítis.

Localización anatómica de la uveítis	Pruebas diagnósticas
Todos los tipos de uveítis	Recuento celular en sangre VSG, PCR Test cutáneo de la tuberculina Serología de sífilis Radiografía de tórax
Uveítis anterior aguda (no granulomatosa)	HLA-B27 Imagen de sacroilíacas según clínica
Uveítis anterior aguda granulomatosa no explicada	PCR herpes en cámara anterior tras serologías de HSV, VZV y CMV
Uveítis anterior crónica	ECA IGRA TAC de tórax
Uveítis intermedia o posterior crónica (mayores de 40 años de edad)	RM cerebral Serología de toxoplasma si retinitis focal
Edema de papila bilateral	Punción lumbar
Uveítis intermedia (mayores de 40 años de edad)	IL 10 e IL 6 en cámara anterior
Uveítis corticorresistente	Citología, interleuquinas, PCR herpes, PCR M. tuberculosis en cámara anterior. Vitrectomía si sospecha de linfoma

Adaptado de *Uveitis: diagnostic work-up. A literature review and recommendations from an expert committee*, Sève et al. (29)
HSV: herpes simplex virus; VZV: varicela zoster virus; CMV: citomegalovirus

Complicaciones de las uveítis

Tanto la actividad inflamatoria mantenida como los tratamientos y procedimientos derivados del manejo de las uveítis pueden asociar complicaciones a largo plazo.

En un estudio español (10) se estimó la frecuencia poblacional de las complicaciones derivadas de las uveítis y se evaluaron los principales factores de riesgo asociados. En el área sanitaria estudiada (Toledo), se registraron 386 pacientes con uveítis durante un año, y se obtuvo información sobre 371 de ellos. El 45,8% de los pacientes presentó al menos una complicación, siendo las más frecuentes las sinequias posteriores (19,0%), la hipertensión ocular (14,0%), el EM (7,5%), la MER (6,9%), el glaucoma (6,6%), la atrofia iridiana (5,6%) y las cataratas (5,5%). El riesgo de complicaciones aumentó con la edad, las formas intermedias y PanU, y las de evolución crónica o recurrente.

Edema macular

El EM (32) es la acumulación patológica de fluido en la retina central. Puede aparecer como complicación de diferentes enfermedades retinianas, incluyendo la retinopatía diabética, las oclusiones retinianas vasculares y las uveítis. Las membranas neovasculares subretinianas también se asocian con acumulación de líquido intrarretiniana y subretiniana. En la mayoría de los casos, se produce por una disregulación de la barrera hematorretiniana, lo que permite la infiltración del tejido retiniano por proteínas y otras moléculas. El aumento de la presión osmótica en el tejido desemboca en acumulación de fluido. Produce una reducción de la AV y, cuando es crónica o refractaria, puede afectar de forma grave y permanente a la visión e incluso provocar ceguera.

Los síntomas más habituales son metamorfopsias, micropsia, visión borrosa, escotoma central y reducción del contraste o la sensibilidad al color. El diagnóstico clínico puede ser complejo sobre todo en casos leves, sobre todo si la dilatación pupilar es pobre. Por ese motivo, la angiografía fluoresceínica y la OCT son comúnmente utilizadas para el diagnóstico de esta entidad, siendo preferible la OCT por su naturaleza no invasiva y su medición precisa del grosor retiniano y la capacidad de identificar otras anormalidades estructurales como la MER y la tracción vitreomacular, y es el método estándar para evaluar el EM en ensayos clínicos (EC).

El EM quístico (EMQ) es uno de los tres patrones de EM descritos por OCT, junto con el EM difuso y el desprendimiento subretinal. En uveítis, el EMQ y el difuso son las formas más típicas de EM, mientras que el desprendimiento subretiniano se objetiva en menos de un tercio de los casos, habitualmente en combinación con alguno de los otros dos.

El EM es la principal causa de pérdida de visión en pacientes con diabetes mellitus (DM), oclusión venosa retiniana y uveítis. Estudios poblacionales han mostrado una media de prevalencia de EM diabético alrededor del 6% en DM tipo I, y algo mayor en DM tipo II. Es muy común en oclusiones venosas centrales. Alrededor de un tercio de los pacientes con uveítis desarrollan EM, siendo más frecuente en UI y UP.

Esta complicación asocia un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Además, en EM uveítico, la población más afectada es aquella en edad laboral, lo que aumenta también su impacto socioeconómico (6,7).

Membrana epirretiniana

Membrana epirretiniana (MER) (33) es la proliferación pre-retiniana de células miofibroblásticas asociadas con matriz extracelular. Es la manifestación final de diferentes patologías, aunque la mayoría de las MER son idiopáticas, puede deberse a causas como la cirugía de cataratas, la enfermedad vascular retiniana, la uveítis o los desgarros retinianos. Se cree que las células pre-retinales miofibroblásticas se diferencian desde células gliales y del epitelio pigmentario retiniano que alcanzan la superficie retiniana por defectos en la membrana limitante interna o desde la cavidad vítrea.

La MER puede ser asintomática, y el desarrollo de síntomas dependerá de la localización, duración, gravedad y tipo de MER. La visión puede verse comprometida cuando hay afectación de la región macular o perimacular, cuando hay tracción retiniana o edema, y con membranas más opacas. Los síntomas más comunes incluyen reducción de la AV visión borrosa, metamorfopsias, pérdida de estereopsis, aniseiconia, o interferencia binocular (el paciente debe cerrar un ojo para mejorar su visión general en ausencia de diplopía o estrabismo). Puede asociar desprendimiento del vítreo posterior, EM, ectopia foveal, reflejo foveal disminuido, agujeros lamelares y/o pequeñas hemorragias retinianas. Es importante descartar vasculitis retiniana, uveítis y desgarros retinianos.

Las técnicas de imagen actuales, sobre todo la OCT, son excelentes a la hora de identificar y graduar las MER, pero no diferencian entre variaciones histopatológicas, lo que sugiere que es un grupo heterogéneo de enfermedades.

Catarata

La catarata es la opacidad parcial o total del cristalino, provocando que la luz se disperse dentro del ojo y que no se pueda enfocar en la retina, lo que crea imágenes difusas. Es la causa más común de ceguera tratable con cirugía.

Es una complicación común en uveítis que puede llegar a provocar pérdida de visión reversible. Puede ocurrir hasta en el 50-78% de los ojos con uveítis y es resultado tanto del proceso primario de la enfermedad como de su tratamiento con glucocorticoides. La población con uveítis suele presentar cataratas de forma más temprana y con mayor comorbilidad ocular asociada que la población general. La cirugía de cataratas es necesaria en una alta proporción de pacientes, que puede ser mayor del 25%, y está indicada en uveítis facoantigénica, un trastorno oftalmológico proco frecuente caracterizado por una reacción inflamatoria granulomatosa zonal centrada alrededor del cristalino y secundaria a su rotura traumática, si existe afectación visual significativa en ojo tranquilo con buen pronóstico visual, y si existe dificultad para la valoración del polo posterior debido a la catarata (34,35). En un estudio Sueco que incluyó 719 ojos con uveítis comparado con 256.360 ojos sin ella, la cirugía se asoció a más complicaciones intraoperatorias en pacientes con uveítis, y el uso de glucocorticoides subconjuntivales fue más frecuente en pacientes con uveítis. Los ojos con uveítis presentaron una peor AV previa y posterior a la cirugía, pero la mejoría visual fue mayor en este grupo (35). Es importante destacar que el desarrollo de catarata en pacientes tratados con implantes de liberación sostenida de glucocorticoides intraoculares es casi universal.

Glaucoma

El glaucoma secundario a inflamación puede afectar de forma grave la visión y habitualmente requiere manejo agresivo. Se produce por aumento de la PIO secundaria a la salida comprometida del humor acuoso por las células inflamatorias, mediadores químicos liberados en el humor acuoso o la terapia utilizada en uveítis, incluidos los glucocorticoides. Su manejo requiere la combinación de terapia antiinflamatoria y fármacos reductores de la PIO adecuados para prevenir la pérdida de visión a largo plazo. Hasta un 30% de los glaucomas uveíticos no responden a tratamiento sistémico y requerirán cirugía y colocación de dispositivos de drenaje (36).

Sinequias

Adherencias del iris que pueden ser anteriores, hacia la córnea y el ángulo iridocorneal, o posteriores, hacia el cristalino. Pueden ser resultado de la actividad inflamatoria del ojo. Las sinequias posteriores pueden afectar al flujo del humor acuoso desde la cámara posterior a la anterior. Las sinequias anteriores extensas pueden provocar glaucoma de ángulo cerrado, lo que significa que se bloquea el flujo de salida del humor acuoso, lo que a su vez eleva la PIO. Las sinequias posteriores también pueden causar glaucoma, pero con un mecanismo diferente, ya que el iris se adhiere al cristalino, bloqueando el flujo del humor acuoso desde la cámara posterior a la cámara anterior, y este drenaje bloqueado puede elevar la PIO. Pueden requerir la realización de iridotomías e incluso tratamiento quirúrgico con trabeculotomía o implante de drenaje.

Tratamiento de las uveítis no infecciosas no neoplásicas

El correcto tratamiento de las uveítis es crucial para evitar el daño estructural y la pérdida de visión (1). El uso de glucocorticoides ya sea de forma tópica, como inyecciones locales o administrado de forma sistémica, es el pilar fundamental en el tratamiento de las uveítis, pero en ocasiones es necesario el uso de inmunomoduladores tanto para el control inflamatorio como para reducir la cantidad de glucocorticoides administrada.

Dentro del marco de la elaboración de esta tesis, se han llevado a cabo dos revisiones sistemáticas de la literatura acerca del tratamiento de las UNI tanto anteriores (37) como no anteriores (38), y que aparecen adjuntas en el material suplementario. Estas revisiones han sido utilizadas posteriormente para la elaboración de unas guías terapéuticas publicadas por la Sociedad Española de In inflamación Ocular (SEIO) para el tratamiento tanto de las uveítis anteriores (39) como de las no anteriores (40). Posteriormente, en noviembre de 2022, han sido publicadas las Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento de las uveítis, con la participación del autor de esta tesis, y que serán utilizadas como guía para comentar el estado actual del tratamiento de estas enfermedades (41).

En este apartado, se describirán en primer lugar las características de los fármacos más utilizados para el tratamiento de las UNI, y a continuación se expondrá el uso de estos fármacos según la localización anatómica de las UNI.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides son la piedra angular en el tratamiento de las uveítis. Existen tres formas de administración de estos fármacos en pacientes con uveítis:

- **Administración tópica:** Las opciones más comunes son la suspensión de acetato de prednisolona al 1% y la suspensión de dexametasona al 0,1%. Se utiliza principalmente en uveítis anterior, y no suele ser eficaz en otras localizaciones. La potencia y penetración varía en función del tipo de glucocorticoide, según la estructura de la molécula. Por ejemplo, los acetatos penetran la córnea de manera más efectiva. La potencia de diferentes glucocorticoides tópicos ha sido evaluada in vitro, basada en la inhibición de la transformación de linfocitos, en un estudio de 1975, mostrando que dexametasona fue el tipo de glucocorticoide más potente, seguida de la fluorometolona (FML) y del acetato de prednisolona. Sin embargo, la potencia in vivo es difícil de valorar, aunque hay que tener en cuenta que el acetato de prednisolona penetra mejor en el humor acuoso que dexametasona o la FML. Existen también otras formulaciones de glucocorticoides tópicos que actualmente no están disponibles en nuestro medio. Comparado con otras formas de administración de glucocorticoides, la vía tópica tiene el inconveniente de la necesidad de aplicación frecuente, toxicidad a nivel de la superficie ocular e incapacidad para penetrar a las estructuras posteriores del ojo (42).

- **Administración local:**

- Inyecciones perioculares: Los glucocorticoides perioculares pueden ser inyectados de forma transeptal o en el espacio subtenoniano, y la formulación típica para la administración periocular es el acetónido de triamcinolona. Evita los efectos sistémicos y concentra el glucocorticoide en el lugar donde es más efectivo. Además, puede tratar el EM asociado. Para inyecciones transeptales, la inyección inferior en el espacio orbital a través del párpado es la más común. Para inyecciones subtenonianas, la localización más común es superotemporal e inferior.

Los eventos adversos relacionados con esta manera de aplicación se relacionan con el lugar de la inyección. Como complicación de las inyecciones subtenonianas superotemporales, puede ocurrir ptosis, mientras que en las inyecciones inferiores transeptales, el prolapso de la grasa a través del septo por inyecciones repetidas puede causar engrosamiento del párpado inferior. La penetración del globo ocular es una complicación muy poco frecuente pero potencialmente grave (42).

- Tratamiento intravítreo: puede ser útil en ciertos tipos de uveítis no infecciosas, principalmente unilaterales, que afectan al segmento posterior del ojo en pacientes que no han tolerado los efectos adversos del tratamiento inmunomodulador o en los que ésta ha fallado, o como “terapia puente” a corto plazo en inflamación o EM que afecte a la visión, hasta conseguir el efecto deseado del tratamiento inmunomodulador. Existen implantes de acetónido de fluocinolona y de dexametasona. El aumento de PIO y sobre todo el desarrollo de cataratas son las complicaciones más frecuentes con el uso de este tipo de terapias.
- La inyección intraocular directa de glucocorticoides está en desuso dado que existen alternativas más eficaces y seguras.

- **Administración sistémica:**

Los tipos de glucocorticoides sistémicos más frecuentemente administrados en uveítis son la **prednisona vía oral** y la **metilprednisolona vía intravenosa**. Son fármacos de acción rápida que se utilizan habitualmente para tratar UNI con inflamación grave. En una minoría de casos de alta gravedad, como algunos casos de VKH, se puede administrar metilprednisolona intravenosa hasta 1 g diario durante tres días. Tras la metilprednisolona, o de inicio en casos que no requieran tratamiento intravenoso, se suele administrar prednisona a dosis de hasta 1 mg/kg de peso según la gravedad, tratando de evitar dosis por encima de 60 mg diarios, con pautas de descenso lentas. Los efectos secundarios más frecuentes de la terapia sistémica con glucocorticoides incluyen hiperglucemia y diabetes, cambios *cushingoides*, aumento de peso, osteoporosis y aumento de riesgo de osteonecrosis, insuficiencia suprarrenal, aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular y aumento de riesgo de infecciones, este último secundario a la inmunosupresión. El riesgo de efectos adversos graves se reduce con dosis mantenidas de 7,5 mg diarios o menos. El objetivo debe ser conseguir el control inflamatorio sin glucocorticoides o con las mínimas dosis posibles, y para ello se puede utilizar administración local de glucocorticoides o tratamiento inmunomodulador como ahorrador de glucocorticoides.

Efectos adversos de los glucocorticoides a nivel ocular: Los efectos adversos oculares más habituales con el tratamiento corticoideo son el desarrollo de catarata y la elevación de la PIO, que puede conducir a glaucoma. El tipo de cataratas inducidas por glucocorticoides es habitualmente subcapsular posterior, y puede requerir cirugía. Esto puede ser complicado en pacientes muy jóvenes, dada la posibilidad de alteraciones en el desarrollo del ojo y a complicaciones derivadas de la cirugía.

Los factores de riesgo para desarrollar elevación de PIO en respuesta a glucocorticoides incluye historia previa de glaucoma de ángulo abierto o un familiar de primer grado que lo padezca, la edad temprana (menor de 6 años), ancianos, enfermedades del tejido conectivo, miopía y elevación de PIO previa con glucocorticoides. Generalmente es más frecuente con terapias locales que con terapias sistémicas. Puede desarrollarse en cualquier momento del tratamiento, aunque es raro antes del quinto día. Suele ser reversible si la terapia se ha mantenido menos de un año, y es más probable que se cronifique si se ha mantenido por encima de 18 meses.

Tratamiento inmunomodulador

En los diferentes tipos de uveítis, ya sea por la gravedad del cuadro, por la posible enfermedad subyacente o por la refractariedad a tratamientos de primera línea, principalmente glucocorticoides, puede ser necesario el uso de inmunomoduladores (43).

A continuación se desarrollarán las características de los inmunomoduladores más frecuentemente utilizados en los pacientes incluidos en los estudios que forman el cuerpo principal de esta tesis (44–46), así como el artículo incluido en el material suplementario (47). Cabe destacar que la mayoría de los fármacos inmunomoduladores utilizados para el tratamiento de las uveítis no tienen indicación para el tratamiento de estas patologías, y solamente ciclosporina A (CsA) (48) y adalimumab (ADA) (49) cuentan con la aprobación para su uso en uveítis en su ficha técnica.

Fármacos inmunomoduladores clásicos

- **Metotrexato**

El metotrexato (MTX) es un fármaco originalmente concebido para el tratamiento del cáncer que presenta acción antiinflamatoria a dosis mucho más bajas de las utilizadas en oncología, probablemente por mecanismos de acción diferentes. A dosis bajas, es la piedra angular del tratamiento de distintas patologías reumáticas, principalmente la artritis reumatoide (50). Tiene efectos antiproliferativos como antagonista del folato, aunque la administración de ácido fólico o folínico no disminuye su potencial antiinflamatorio, por lo que es posible que existan otras vías que contribuyan en su efecto farmacológico. Por tanto, no existe una única vía que explique por completo la actividad antiinflamatoria del MTX, aunque se ha demostrado la liberación de adenosina a nivel celular tanto *in vitro* como *in vivo*, pudiendo conferir propiedades antiinflamatorias mediante la inhibición de poliaminas. Estos mecanismos que confieren el potencial

antiinflamatorio del fármaco están también involucrados en los potenciales efectos adversos que asocia, siendo la hepatotoxicidad, principalmente en forma de fibrosis, el efecto adverso más grave.

MTX se puede administrar de forma oral o subcutánea, habitualmente en dosis de entre 7,5 mg y 25 mg semanales. La biodisponibilidad es similar hasta 15 mg semanales, pero por encima de esa dosis la biodisponibilidad por vía subcutánea es mayor, por lo que se suele preferir esta forma de administración en dosis más altas.

MTX ha sido valorado en pacientes con distintos tipos de uveítis. En UA idiopática o asociada a enfermedad sistémica, MTX redujo el número de brotes y los signos de actividad, aumentando el intervalo entre brotes, además de conseguir disminuir la necesidad de glucocorticoides. Estos resultados no parecen depender de la presencia o no del alelo HLA-B27 (37).

En UNI no anteriores y no infecciosas ha sido comparado con micofenolato mofetil (MMF), mostrando ser efectivo y sin que se encontraran diferencias entre ambos fármacos en cuanto al efecto ahorrador de glucocorticoides. En un subgrupo de pacientes con VHK, MTX fue eficaz y mostró mejoría en AV, obteniendo mayor tasas de respuesta en aquellos con VKH agudo con desprendimiento exudativo de retina (38). Un estudio más reciente en pacientes con inflamación ocular sugiere que MMF puede tener un efecto ahorrador de glucocorticoides más rápido que MTX, de nuevo sin diferencias en cuanto a efectividad (51).

- **Azatioprina**

Azatioprina (AZA) es un análogo de las purinas que se metaboliza en 6 mercaptopurina y 6 tioguanina por acción de las enzimas hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa y tiopurina metiltransferasa, inhibiendo la síntesis de las purinas. Sus metabolitos se incorporan al ADN en replicación y detienen la división. Se metaboliza por el hígado y se excreta vía renal (52).

AZA ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la UA incluyendo a pacientes refractarios a otros inmunomoduladores, mejorando los signos inflamatorios y reduciendo la necesidad de glucocorticoides. En UNI no anteriores, AZA ha sido valorada en ensayos clínicos como parte del tratamiento comparador y en combinación con otros inmunomoduladores, aunque existen diversos estudios que han mostrado eficacia de este tratamiento en estos pacientes (53).

- **Ciclosporina A**

CsA, a diferencia de los fármacos antes descritos, tiene indicación para uveítis intermedia y posterior refractaria y enfermedad de Behçet (48). Es un inhibidor de la calcineurina, del citocromo p450 3A4 y de la P-glicoproteína. Inhibe la síntesis de interleucinas como la IL-2, esencial para la activación de los linfocitos T (LT) y su diferenciación. Es efectiva debido a una inhibición específica y reversible de linfocitos inmunocompetentes en la fase G0 y G1 del ciclo. La diana principal es la célula T-helper, aunque también puede suprimir células T citotóxicas. La cooperación LT-Linfocito B (LB) es esencial para la activación del LB, que también es inhibida por el fármaco. CsA además tiene un efecto inhibitorio en T reguladoras CD4+ CD25+, lo que potencialmente puede bloquear la tolerancia inmune (54).

En UA, CsA ha mostrado eficacia en el control de la inflamación, además de un efecto ahorrador de glucocorticoides (37). En UP, CsA fue efectiva en el control de la inflamación, aunque cabe destacar que, en dos ensayos clínicos (EC) aleatorizados, no se encontraron diferencias frente al tratamiento con glucocorticoides, y tampoco frente a trácrolimus en otro EC aleatorizado. Frente a ciclofosfamida (Cyc), CsA presentó una tendencia a reducir el número de brotes a nivel ocular en pacientes con Behçet, además de demostrar un efecto ahorrador de glucocorticoides. El efecto adverso grave más frecuentemente encontrado fue la nefrotoxicidad (38).

Fármacos biológicos: inhibidores del TNF- α

- **Adalimumab:** junto con CsA, es el único fármaco con aprobación para el tratamiento de las uveítis y con indicación en ficha técnica (49).

En uveítis anterior, ADA mostró eficacia en una población compuesta principalmente por pacientes con UA asociada a espondiloartritis, disminuyendo la inflamación ocular, el número de brotes y demostrando efecto ahorrador de glucocorticoides, efectos que se mantuvieron a largo plazo.

En uveítis no anteriores, ADA ha sido evaluado en tres ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, mostrando eficacia a nivel de mejoría de la AV opacidad vítrea y celularidad en cámara anterior. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a EM medido por OCT, pero en un análisis *post-hoc* se observó que el riesgo de desarrollo de EM con ADA fue más bajo. ADA mostró menores tasas de fallo al tratamiento frente a placebo en pacientes corticodependientes (38).

- **Infliximab**

Infliximab (IFX) ha sido ampliamente utilizado fuera de ficha técnica como tratamiento inmunosupresor para las uveítis no infecciosas (55,56).

En un metaanálisis de 2022 comparando IFX y ADA (57) se ha observado una eficacia similar entre ambos fármacos para el tratamiento de la UNI, sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la proporción de remisiones, el efecto ahorrador de glucocorticoides y la tasa de recaídas. Sin embargo, se ha observado una mejoría en el grosor macular central mayor en pacientes tratados con ADA, que también mostró mejores resultados en AV, menores tasas de suspensión debida a eventos adversos y menos eventos adversos en general. La mayoría de los efectos adversos fueron síntomas inespecíficos y reacciones agudas. Las tasas de eventos adversos relacionados con infecciones fueron similares entre ambos fármacos.

- **Otros inhibidores del TNF- α :** golimumab y certolizumab son otros fármacos inhibidores del TNF- α que han sido utilizados para el tratamiento de las UNI fuera de ficha técnica, con buenos resultados a nivel de eficacia y seguridad (58–60). En dos estudios, pacientes con UA refractarios a distintos inmunomoduladores, incluyendo biológicos, que fueron tratados con golimumab con mejoría en cuanto a AV y a parámetros inflamatorios, y en uno de los estudios además en cuanto a número de brotes (37). En cambio, etanercept, una proteína de fusión (a diferencia del resto de los inhibidores del TNF- α , que son anticuerpos monoclonales), no ha mostrado eficacia en el tratamiento de las uveítis (61,62).

Otros fármacos

Además de los fármacos descritos, otros inmunomoduladores sintéticos clásicos y biológicos han sido utilizados en menor medida en los pacientes incluidos en nuestros estudios, como MMF, salazopirina, rituximab (RTX, anti CD20) o tocilizumab (inhibidor de la IL-6). Actualmente, cada vez existe mayor experiencia con fármacos sintéticos dirigidos, principalmente inhibidores de la *janus kinase* (JAK) (63–65), pero la disponibilidad de estos fármacos, y por tanto su uso en pacientes con uveítis, es reciente, por lo que no han sido utilizados en la población de nuestros estudios.

Tratamiento de las uveítis no infecciosas no neoplásicas según su localización anatómica

En el documento que sirve como guía a este apartado se consideran marcadores de gravedad de la UNI la presencia de empeoramiento de la función visual, la enfermedad bilateral, la presencia de opacidad vítrea, la presencia de enfermedad macular o del nervio óptico, la inflamación vascular retiniana, el EM, el desprendimiento exudativo o la presencia de complicaciones estructurales que amenacen la visión, así como que se trate de una enfermedad recurrente o crónica, y en algunos casos que exista una enfermedad sistémica asociada (66).

Tratamiento de las uveítis anteriores

- **Glucocorticoides tópicos:**

En las UA, el uso de glucocorticoides tópicos suele ser la primera opción de tratamiento, y la prednisolona el glucocorticoide más utilizado. Si existe daño concomitante en la superficie ocular se podría valorar el uso de glucocorticoides tópicos sin conservantes y sin fosfatos, ya sea prednisolona o dexametasona tópica, que son los disponibles en nuestro contexto.

- **Antiinflamatorios no esteroideos**

Se puede valorar el uso de estos fármacos aplicados de forma tópica como ahorradores de glucocorticoides y/o para prevención de recurrencias en casos seleccionados de uveítis anterior de curso crónico, como la uveítis heterocrómica de Fuchs, o como medida coadyuvante en el tratamiento del EM uveítico.

- **Inmunomoduladores sintéticos convencionales**

En pacientes con uveítis anterior recurrente, sobre todo en aquella asociada a espondiloartritis, se sugiere el uso de **sulfasalazina**. En pacientes con uveítis anterior crónica o recurrente (idiopática, asociada a espondiloartritis o a otras enfermedades sistémicas), se puede utilizar **MTX** como alternativa a la sulfasalazina.

- **Inmunomoduladores biológicos**

En pacientes con UA refractaria o recurrente, ADA es habitualmente el biológico de primera elección en aquellos pacientes en los que hayan fracasado las terapias convencionales. En pacientes con UA refractaria o recurrente también se podrían utilizar otros anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF- α como certolizumab, golimumab o IFX. Como se ha comentado previamente, no se recomienda el uso de etanercept para el tratamiento de las UA, ni de fármacos anti-IL17A ya que no han mostrado efectividad a las dosis comercializadas.

Tratamiento de las uveítis no anteriores

- **Glucocorticoides sistémicos:**

En las uveítis no anteriores, no infecciosas, no neoplásicas y no desmielinizantes, a las que nos referiremos en adelante como “UNI no anteriores”, el tratamiento inicial con glucocorticoides sistémicos para controlar la inflamación aguda es la piedra angular del manejo de estas patologías, principalmente cuando existe riesgo de pérdida de visión y en casos de afectación bilateral. En casos graves y bilaterales puede ser necesario el uso de dosis altas de glucocorticoides, que en ocasiones deben administrarse vía intravenosa. Se debe valorar la dosis eficaz más baja posible para alcanzar el control de la inflamación y, una vez alcanzada, iniciar un descenso gradual de la dosis con monitorización estrecha tanto de la actividad de la uveítis como de los posibles eventos adversos del fármaco. Por su efecto rápido, se pueden utilizar como terapia previa o al iniciar inmunomoduladores sintéticos o biológicos si fueran precisos.

- **Glucocorticoides locales:**

En episodios agudos de UNI no anteriores, principalmente unilaterales, se pueden utilizar inyecciones perioculares, empleando el método de inyección que más confianza le genere al especialista.

En casos de UNI no anteriores graves o refractarias a inyecciones perioculares, se puede valorar el uso de implantes de liberación sostenida de glucocorticoides, tanto de dexametasona como de acetónido de fluocinolona, especialmente en aquellos casos en los que se trate de una enfermedad limitada al ojo y con afectación unilateral. En pacientes ancianos o con patologías concomitantes que desaconsejen o contraindiquen el uso de fármacos inmunomoduladores sintéticos convencionales o biológicos, se puede valorar el uso de estos implantes de liberación sostenida. La aplicación de inyecciones intravítreas de glucocorticoide distintas de los implantes ha caído en desuso, dado que existen alternativas más eficaces y seguras.

- **Inmunomoduladores sintéticos convencionales**

En UNI no anteriores moderadas o graves de curso crónico, es necesario en muchas ocasiones el uso de inmunomoduladores sintéticos convencionales para controlar la inflamación a largo plazo y/o como ahorradores de glucocorticoides. Los inmunomoduladores sintéticos convencionales que se recomiendan en base a la evidencia y a la experiencia clínica son micofenolato (mofetilo y sódico), CsA, MTX, tacrolimus, AZA

y Cyc, este último en pacientes refractarios a otros tratamientos o si su indicación depende de otro tipo de afectación extraocular. En el momento actual no existen datos que apoyen la utilización de un inmunomodulador sintético convencional sobre otro, por lo que la elección dependerá de las características del paciente, la enfermedad sistémica de base, la tolerancia al fármaco, y la experiencia de uso y su disponibilidad. Asimismo, es posible la combinación de inmunomoduladores sintéticos convencionales en casos en los que no se alcance un control adecuado en monoterapia, así como su asociación con inmunomoduladores biológicos.

- **Inmunomoduladores biológicos:** Para el tratamiento de los pacientes con UNI no anteriores graves o refractarias a inmunomoduladores sintéticos convencionales, se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF- α , especialmente ADA. Otros fármacos como IFX, golimumab, certolizumab, tocilizumab y RTX pueden ser alternativas a ADA en caso de que se considere necesario. No hay evidencia que apoye el uso de etanercept o de secukinumab para el tratamiento de las UNI no anteriores, por lo que no están recomendados. Por último, la vía intravítrea para la administración de fármacos biológicos está igualmente desaconsejada para el tratamiento de las UNI no anteriores por falta de evidencia.

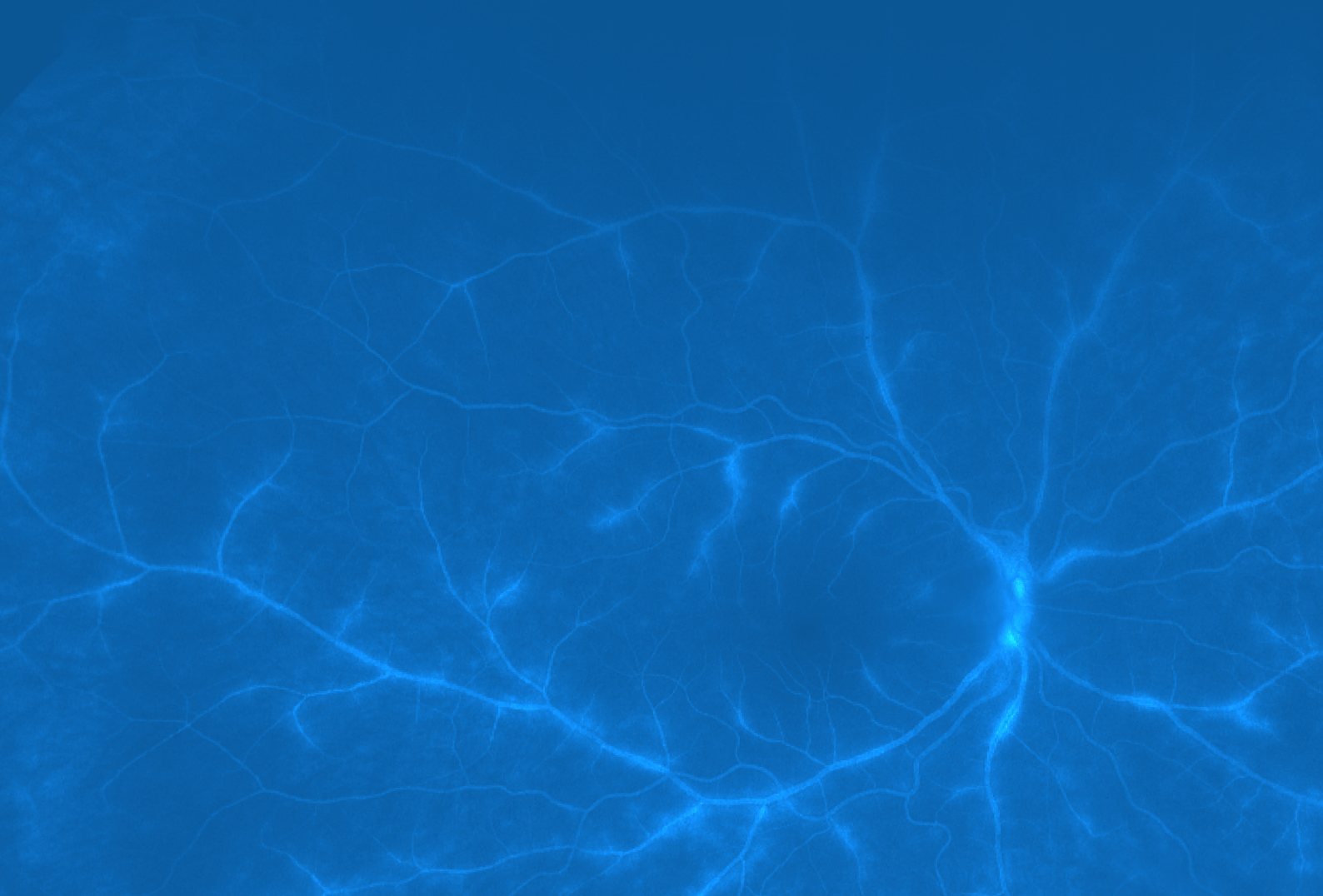
Tratamiento del Edema Macular Uveítico

- **Glucocorticoides:** El EM uveítico se suele tratar inicialmente con glucocorticoides, que pueden ser sistémicos o locales, en cuyo caso se pueden administrar de forma vía periocular o como implantes de dexametasona o de fluocinolona. El uso de triamcinolona intravítrea está desaconsejado actualmente, ya que existen alternativas eficaces como los implantes de liberación sostenida. En cuanto a los métodos de inyección periocular se sugiere utilizar el que más confianza le genere al especialista dependiendo de su experiencia puesto que no se ha observado diferencia en su eficacia y seguridad.
- **Antiinflamatorios no esteroideos:** En pacientes con EM uveítico leve, se sugiere la utilización de antiinflamatorios no esteroideos como una de las opciones terapéuticas coadyuvantes. Si bien existe cierta evidencia sobre la eficacia de la indometacina tópica en la resolución del EM uveítico, no está disponible para su uso en nuestro medio.
- **Inhibidores de la Anhidrasa carbónica:** En pacientes con EM uveítico leve, la utilización de acetazolamida puede ser una opción terapéutica para tratamiento de inicio y a corto plazo.

- **Inmunomoduladores sintéticos convencionales:** No existe evidencia suficiente para recomendar MTX, MMF o CsA, tacrolimus o AZA para el tratamiento del EM uveítico. Sin embargo, se pueden considerar como opción terapéutica en casos refractarios o como ahorradores de glucocorticoides.
- **Tratamientos biológicos:** el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF- α en pacientes con EM uveítico, principalmente ADA, se sustenta en base a los buenos resultados que existen en práctica clínica. Si existe contraindicación para el uso de glucocorticoides, se puede valorar el uso de fármacos anti-VEGF intravítreos.

RTX, sarilumab o fármacos citotóxicos no cuentan con suficiente evidencia que apoyen su uso en pacientes con EM uveítico. En casos refractarios, la experiencia clínica apoya el uso de tocilizumab. Otra opción para considerar es el Interferón alfa, aunque presenta mayor tasa de eventos adversos y el acceso a este tratamiento en nuestro medio es más restringido.

2. ESTADO DEL ARTE



2. ESTADO DEL ARTE

Las UNI son enfermedades que pueden asociar importante pérdida de visión y requerir tratamiento inmunosupresor para su manejo. El adecuado control de esta inflamación, cuyo objetivo es alcanzar la remisión de la enfermedad, es esencial para preservar la función visual y para evitar complicaciones a largo plazo (67,68).

Sin embargo, la evidencia sobre el uso de tratamiento inmunosupresor de las uveítis parte en general de estudios de moderada o baja calidad y en muchos casos está respaldado principalmente por la experiencia clínica (37,38,41). Además, las uveítis son enfermedades muy heterogéneas con características distintivas (1), sobre todo en cuanto a su localización anatómica y a las posibles enfermedades asociadas, lo que hace que el abordaje terapéutico pueda ser muy diferente (39,40).

Una vez elegido este abordaje terapéutico, es importante tener en cuenta que la efectividad global de un fármaco no solo depende de su capacidad para tratar la enfermedad, sino también de la ausencia de efectos adversos, de interacciones con otros fármacos y del mantenimiento de esa efectividad a lo largo del tiempo. El tiempo hasta la aparición de estos eventos adversos, como puede ser la tasa de retención de un inmunomodulador o el tiempo hasta la aparición de complicaciones, son medidas que reflejan indirectamente estas cuestiones, por lo que conocer las causas de suspensión de un fármaco, los factores que se asocian al mantenimiento o suspensión de ese fármaco (incluyendo buena respuesta y aparición de complicaciones), y evaluar lo que ocurre tras esa suspensión, es fundamental para entender de forma global el papel que un inmunomodulador puede jugar en una patología inflamatoria concreta.

Por todo esto, tratar de analizar los factores que se asocian a un mejor pronóstico en los diferentes tipos de UNI es el primer paso para poder identificar estrategias terapéuticas de las que se pueden beneficiar pacientes con perfiles definidos. Sin embargo, es frecuente que los estudios

que evalúan distintas terapias en UNI incluyan datos tanto de eficacia, en forma de respuesta terapéutica, como de seguridad, pero no así un análisis de los factores que se asocian a esa respuesta. En esta tesis, a través de diferentes proyectos, se han analizado los factores asociados a la eficacia de un inmunomodulador en los pacientes con UNI, valorando los factores asociados a buena respuesta terapéutica tras el inicio del fármaco, las causas y factores asociados a su suspensión, y los factores que se asocian a recaídas en aquellos en los que se haya suspendido el inmunomodulador, así como la aparición de complicaciones en las uveítis englobadas dentro del grupo de las Coriorretinopatías multifocales inflamatorias o SMB. A continuación, se expone el estado del arte para cada uno de estos aspectos.

Factores pronósticos de respuesta a tratamientos inmunosupresores en pacientes con uveítis no infecciosa

La respuesta a un fármaco inmunomodulador al inicio del tratamiento en un paciente con UNI es difícil de predecir. Las características tanto de la enfermedad como del paciente pueden orientar hacia el uso de un inmunosupresor u otro, pero no podemos valorar la posibilidad de éxito del tratamiento hasta haberlo iniciado. Este éxito depende de diversos factores que no pueden ser controlados *a priori*, entre los que probablemente se incluyen muchos que aún son desconocidos. Numerosos trabajos valoran la respuesta terapéutica a distintos inmunomoduladores en UNI, pero, en proporción, son muy pocos los que estudian los factores asociados a esa respuesta. Algunos de estos estudios han valorado estos factores desde el punto de vista del fármaco, y otros de la enfermedad de base.

Factores de riesgo asociados a respuesta en función del fármaco

- **Metotrexato:**

La respuesta a MTX fue valorada en un estudio con 384 pacientes para el tratamiento de la inflamación ocular, de los cuales el 64,1% eran uveítis (32.8% anterior, 9.9% intermedia y 21.4% posterior o PanU) (69). El éxito del tratamiento se definió como la inactividad completa a nivel inflamatorio durante al menos dos visitas separadas por 28 días tras bajar la dosis de prednisona a 10 mg o menos. A los 6 meses, este éxito fue alcanzado por el 46,1% de los pacientes con UA, 41,3% con UI, y 20,7% con UP o PanU, mientras que al año fue del 62,6%, 68.8% y 39,1% respectivamente. Los porcentajes de control de la inflamación tras bajar la dosis de prednisona a 5 mg o

menos fueron similares, pero solo un 5,1% de los pacientes pudo suspender por completo la prednisona manteniendo el control inflamatorio a 6 meses, y un 18% al año. En pacientes que no cumplían estos criterios que definían el éxito del tratamiento, se alcanzó un control completo de la inflamación en un 70,5% de los pacientes con UA, 74,4% UI, 55,8% UP o PanU a los 6 meses o antes. De estos, el 83% presentaron una recaída en la siguiente visita, y el 17% restante alcanzaron el control de la enfermedad en la última visita.

En este estudio, se llevaron a cabo análisis para valorar factores predictivos asociados a esta respuesta favorable al tratamiento. La raza y el sexo no se asociaron con el control de la inflamación o con el efecto ahorrador de glucocorticoides del MTX. Los niños con 18 años o menos presentaron menor tasa de éxito del tratamiento comparado con adultos de 18 a 39 años. En cuanto a la localización anatómica, la UP o PanU presentó menores tasas de control de la inflamación y efecto ahorrador de glucocorticoides con MTX que la UA. El uso de inhibidores de células T en el pasado se asoció al triple de posibilidades de conseguir control de la inflamación que aquellos que utilizaban MTX por primera vez, pero no se encontró asociación con el uso previo de agentes inmunosupresores. No hubo diferencias asociadas al uso oral o parenteral del fármaco ni entre dosis de MTX, y tampoco a la coexistencia de una enfermedad autoinmune.

- **Ciclosporina A**

La respuesta a CsA fue valorada en un estudio en 373 pacientes con inflamación ocular tratados con CsA en monoterapia (70), de los cuales el 92,4% estaban diagnosticados de UNI. De nuevo el éxito terapéutico se definió como inactividad completa de la inflamación durante al menos dos visitas separadas por al menos 28 días. En pacientes con 10 mg de prednisona o menos, fue alcanzado por un 22,1% de los pacientes a 6 meses (28,5% en UA, 24,1% en UI y 16,2% en UP o PanU) y por un 36,1% al año. Con 5 mg o menos, se alcanzó control de la inflamación en un 26,9% de los pacientes con UA. Solo fue posible la suspensión total de glucocorticoides con mantenimiento del control de la inflamación en un 3,6% de los pacientes (8,8% de los pacientes con UA) a 6 meses y un 8,2% al año respectivamente, siendo muy infrecuente en UI y UP o PanU.

Si no se incluía la condición del mantenimiento del control inflamatorio durante 28 días, el índice de éxito fue sustancialmente superior, con un 56,9% antes de los 6 meses en todos los pacientes, 62,8% en UA, 63,2% en UI y 49,7% en UP/PanU.

Las dosis de CsA de 151-250 mg al día asociaron una mayor probabilidad de control de

inflamación comparado con las dosis de 150 mg o menos, pero la posibilidad de control de inflamación junto con suspensión de glucocorticoides fue similar para ambos rangos de dosis. Las dosis por encima de 250 mg no mostraron mayor tasa de éxito comparado con dosis menores. Estas asociaciones fueron similares si se tenían en cuenta los puntos de corte de 10 mg, 5 mg o suspensión de prednisona, y también si se consideraba el paso del estado inflamatorio tanto de activo a inactivo como de activo a mínimamente activo.

- **Azatioprina:**

En un estudio que incluyó 145 pacientes en tratamiento con azatioprina como único inmunomodulador (53), se analizó el control de la inflamación ocular, el control mantenido después de reducir la prednisona a ≤ 10 mg/día y la suspensión del tratamiento debido a efectos secundarios. Entre los 145 pacientes (255 ojos) tratados con azatioprina, el 63% presentaba uveítis y el resto otras enfermedades oculares inflamatorias. El 62% (IC 95%: 50%-74%) del total de los pacientes con enfermedad activa alcanzaron inactividad de la inflamación, mantenida al menos 28 días en el primer año de tratamiento, y el 47% (IC 95%: 37%-58%) redujo los glucocorticoides sistémicos a ≤ 10 mg diarios manteniendo el control inflamatorio. El éxito del tratamiento fue más frecuente en UI frente a otras localizaciones, con una tendencia no significativa a mayor éxito en aquellos con uveítis no anterior frente a UA. Los pacientes con UI también mostraron más probabilidades de ahorro de glucocorticoides frente a UA, tanto para dosis ≤ 10 mg como ≤ 5 mg diarios. El uso previo de antimetabolitos distintos a AZA asoció un 60% menos de probabilidades de controlar la inflamación. El uso previo de agentes alquilantes no se asoció con una probabilidad significativamente diferente de una respuesta favorable. Los pacientes con una enfermedad inflamatoria sistémica asociada tendieron a tener un peor resultado, aunque en la mayoría de los análisis la diferencia observada no fue estadísticamente significativa. La dosis de AZA no pareció tener efecto sobre la tasa de éxito.

- **Comparación entre inmunosupresores:**

En otro estudio con 257 pacientes con enfermedad ocular inflamatoria (71) 91 fueron tratados con MTX, 38 con AZA y 129 con MMF, y aproximadamente dos tercios de los pacientes tratados con cada fármaco estaban diagnosticados de uveítis. El tiempo medio hasta el éxito del tratamiento fue de 4 meses para MMF, 4,8 para AZA y 6,5 para MTX. Tras 6 meses de tratamiento, el éxito terapéutico fue alcanzado en más pacientes en tratamiento con MMF (79%) que con AZA (58%) y MTX (42%). La proporción de

pacientes que pudieron suspender prednisona tras 6 meses fue mayor en el grupo de MMF (12%) que en el de Aza (6%) o MTX (6%), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. La tasa de suspensión por falta de efectividad suficiente fue mayor en el grupo de MTX, de nuevo sin ser estadísticamente significativo.

Factores asociados a respuesta en función de la enfermedad de base

Varios estudios han analizado la respuesta al tratamiento en pacientes con UNI asociada a enfermedad sistémica tanto en población adulta como pediátrica, siendo la Enfermedad de Behçet y la Artritis Idiopática Juvenil las enfermedades asociadas más comunes (72–92). Sin embargo, solo algunos de estos estudios han analizado los factores asociados a esta respuesta.

- **Enfermedad de Behçet:**

En pacientes con uveítis relacionada con enfermedad de Behçet tratados con AZA, 146 pacientes (92.9%) presentaron respuesta parcial o completa de las lesiones oculares (72). Tras analizar los factores asociados a esta respuesta, no se encontraron diferencias significativas entre respondedores y respondedores parciales/no respondedores en cuanto a edad, sexo, presencia de HLA-B51, uso previo de inmunosupresores y la presencia de síntomas extraoculares de Behçet. Los pacientes con vasculitis retiniana y pérdida visual grave al diagnóstico presentaron menor probabilidad de ser respondedores completos. También en pacientes con uveítis relacionada con Enfermedad de Behçet, en este caso en tratamiento con ADA (80), un estudio comparó los factores asociados a respuesta terapéutica en pacientes tratados en monoterapia frente a aquellos tratados en combinación con otros inmunomoduladores, y aquellos que recibían ADA en primera línea frente a los que previamente habían recibido otro fármaco inhibidor del TNF- α . No se encontraron diferencias en la mejoría de la mejor AV corregida, cambios en la OCT, en la ocurrencia de vasculitis o en el número de brotes oculares.

- **Vogt-Koyanagi-Harada:**

En pacientes con uveítis relacionada con VKH (79), se compararon aquellos que recibieron inmunomoduladores durante los primeros 6 meses tras el diagnóstico frente a aquellos que los recibieron después. No hubo diferencias significativas en cuanto a la mejoría en AV, la aparición de complicaciones y el efecto ahorrador de glucocorticoides. En el subgrupo de pacientes con mala respuesta a glucocorticoides que presentaron mejoría funcional mostraron un tiempo hasta el inicio de la inmunoterapia

significativamente más corto que el grupo sin mejoría. Como factores pronósticos de mala respuesta a glucocorticoides, se identificaron la AV $\leq 20/200$, la despigmentación del fundus, la enfermedad crónica y el tinnitus al diagnóstico. Se observó que los pacientes con uno de estos factores, salvo el tinnitus, y con mejoría en AV, habían sido tratados de manera más temprana que aquellos que presentaron peor respuesta.

- **Enfermedad sistémica concomitante:**

La coexistencia de una enfermedad autoinmune no se asoció con un peor control de la inflamación en el estudio que incluía pacientes con UNI tratados con MTX previamente comentado (69). En otro estudio, el uso previo de inmunosupresores o la presencia de enfermedades sistémicas autoinmunes no fueron predictores de respuesta a Cyc (93).

- **Pacientes pediátricos:**

La respuesta clínica en UNI relacionada con AIJ tratada con IFX y ADA no se asoció con la duración de la uveítis previa al tratamiento, el sexo, la edad al inicio del tratamiento ni con el número o tipo de complicaciones al inicio (89). En otro estudio, la presencia de AIJ o de UA se asociaron con mayores probabilidades de mejoría con inhibidores del TNF- α (independientemente del número de inmunomoduladores prescritos previamente o de forma concomitante), así como el subtipo oligoarticular entre los casos de AIJ. En otro estudio, los pacientes con uveítis idiopática y otras causas de UNI, seguido de los pacientes con Behçet y AIJ, respondieron mejor a ADA e IFX (94). Por último, en pacientes con uveítis bilateral crónica asociada a AIJ, una duración más corta de la enfermedad y el recuento más alto de articulaciones inflamadas al inicio y durante el seguimiento (pero no al final del seguimiento) se asoció con una tasa de respuesta favorable más baja, independientemente del uso de inmunomoduladores o glucocorticoides (87).

Factores asociados a la suspensión del tratamiento inmunomodulador

Existen diferentes situaciones en las que la administración del tratamiento inmunomodulador debe ser suspendida, ya sea de forma temporal o definitiva. Estas situaciones comprenden circunstancias no deseables, como la ineficacia del fármaco, la intolerancia, la aparición de efectos adversos graves o la aparición de factores concurrentes (infección, necesidad de un fármaco con interacciones descritas, intervenciones quirúrgicas), pero también la posibilidad de que el fármaco se suspenda por alcanzar la remisión mantenida de la enfermedad. En las enfermedades inflamatorias, el momento en el que se puede suspender un IS por remisión no está claro, y

depende de numerosos factores individuales. En UNI, los estudios que valoran esta cuestión son escasos. Sí existen estudios que, analizando un solo fármaco o comparando entre varios inmunosupresores, describen la tasa de suspensión en pacientes con UNI.

Entre los estudios que valoran un único fármaco, un estudio de 2001 analizó la tasa de suspensión en 160 pacientes con MTX (95). En este estudio, en el que dos tercios de los pacientes presentaban UA, MTX fue suspendido por mejoría en 17 pacientes tras una media de tiempo de tratamiento de 20,9 meses. Se describieron 29 suspensiones debidas a reacciones adversas en 29 pacientes (18%), en 14 durante las primeras 4 semanas de tratamiento, y en 5 de ellos se debió a síntomas subjetivos. Otros 15 pacientes presentaron reacciones adversas entre 4 y 50 meses tras iniciar el tratamiento, siendo las más comunes fatiga, náuseas y elevación de transaminasas, y esta última fue además la principal causa de suspensión del tratamiento por eventos adversos. No se analizaron los factores asociados a estas causas de suspensión.

Otro estudio de 2010 (53) analizó las suspensiones de AZA en 145 pacientes con inflamación ocular. De ellos, el 63% presentaban UNI, de entre las cuales el 57% eran UP o PanU. Durante una media de seguimiento de 230 días, 99 pacientes suspendieron AZA. Se realizó un análisis de supervivencia que mostró que la proporción de pacientes que suspendían el tratamiento por cualquier motivo durante el primer año fue del 47%. Dentro de ese año, el 17% suspendió el tratamiento por ineficacia y el 24% por efectos adversos, siendo las molestias gastrointestinales, la supresión de médula ósea, la elevación de enzimas hepáticas, las infecciones y la reacción alérgica las causas más frecuentes. En el 15% de los pacientes no fue posible identificar la causa de suspensión. Veinte pacientes suspendieron el tratamiento por remisión de la enfermedad, en una proporción del 6 y del 14% al primer y segundo año respectivamente.

En otro estudio en 384 pacientes en tratamiento con MTX (69) para el tratamiento de la inflamación ocular, de los cuales el 64,1% eran uveítis (32,8% anterior, 9,9% intermedia y 21,4% posterior o panuveítis), el 52% de los pacientes suspendieron el tratamiento. No hubo una causa de suspensión predominante, siendo ineficacia en un 15,5%, efecto adverso un 16%, remisión un 11% y no especificada en un 13% del total de los pacientes. Tras el primer año del tratamiento, la mayor parte de las suspensiones fueron debidas a remisión, mientras que la suspensión por efectos adversos o ineficacia fue poco común tras ese primer año.

Otro estudio analizó la tasa de suspensión en 373 pacientes con inflamación ocular tratados con CsA en monoterapia (70). CsA fue suspendida en el 48,8% de los pacientes durante el seguimiento. Durante el primer año, el 47% de las suspensiones fueron debidas a efectos adversos, siendo la toxicidad renal y la hipertensión los que más frecuentemente condujeron a suspensión. La

suspensión por efectos adversos fue menor en pacientes con mayor dosis de CsA (151-250 mg) comparado con dosis más bajas (RR=0.34, CI 0.16-0.73, p=0.005). Un 12,4% suspendió el tratamiento por razones desconocidas. Una vez pasado el primer año de tratamiento, la mayoría de las suspensiones fue debida a remisión, siendo menos común los efectos adversos o la ineficacia. La tasa de suspensión debido a remisión fue de 0.08/personas año.

Otros trabajos han comparado las tasas de suspensión de distintos inmunosupresores. En un estudio con 107 pacientes con inflamación ocular que recibieron en total 193 fármacos inmunosupresores (96), no se encontraron relaciones significativas entre la probabilidad de retención de los fármacos y el sexo o la edad. En el 51% de los ciclos de tratamiento, el fármaco fue suspendido. Los motivos de suspensión fueron falta de efectividad en 35 pacientes, eventos adversos en 25, y remisión de la enfermedad en 13.

En la comparación entre fármacos, CsA, AZA, MMF y Cyc presentaron una retención significativamente menor que MTX, con un riesgo de no mantener el fármaco del doble para CsA, AZA y MMF y del cuádruple para Cyc. Los resultados fueron similares incluyendo solo los 63 pacientes diagnosticados de uveítis, y siguieron siendo favorables a MTX tras retirar los 15 pacientes que habían suspendido los tratamientos por remisión.

En otro estudio con 257 pacientes con enfermedad ocular inflamatoria (71), 91 fueron tratados con MTX, 38 con AZA y 129 con MMF, en los que aproximadamente el 67% de los pacientes tratados con cada fármaco estaban diagnosticados de uveítis. La tasa de suspensión del tratamiento por ineficacia fue más alta en el grupo de MTX, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Por último, un estudio analizó los resultados del cambio de tratamiento inmunomodulador tras fallo en pacientes con uveítis no infecciosa. Se analizaron 147 pacientes y 309 episodios de tratamiento. El 55% de los pacientes requirió cambio de tratamiento, consiguiendo control de la enfermedad con igual o menos de 10 mg de prednisona en el 50% de ellos.

Factores de riesgo asociados a recaídas tras remisión

En pacientes que requieren inmunosupresores para el tratamiento de su uveítis es posible, y debe ser el objetivo principal de ese tratamiento, alcanzar la remisión mantenida (ver tabla 6) de la enfermedad una vez iniciado el fármaco. En esos casos, al igual que en otras enfermedades inflamatorias que puedan requerir inmunomodulación, la posibilidad de disminuir la dosis del fármaco o suspenderlo de forma segura sigue siendo una cuestión sin clara respuesta. De hecho, en un importante número de casos, pueden existir recaídas en pacientes sin signos clínicos de

enfermedad activa cuando se introduce una variación en la forma de administración del tratamiento, que generalmente consiste en la disminución de la dosis o en su suspensión. Existen además factores que pueden estar relacionados con esta posibilidad de suspensión más allá de la propia evolución de la enfermedad, como puede ser el tratamiento concomitante con varios fármacos inmunomoduladores, o la utilización de glucocorticoides, incluyendo como factores a valorar la dosis y la vía de administración.

La inducción de remisión ha sido evaluada en diferentes estudios (43). El estudio de la cohorte SITE, un estudio diseñado para valorar la seguridad de la inmunomodulación en UNI, se sugirió que la remisión mantenida libre de fármacos era poco común con fármacos inmunosupresores no alquilantes. En uveítis intermedia, la incidencia de remisión sostenida fue de 0.089/pacientes-año. Para los agentes no alquilantes convencionales, la incidencia de remisión estimada es de <0.10/ pacientes-año para cada fármaco (53,69,70,97). En casos leves de AIJ, el tiempo medio hasta la remisión libre de fármacos es de aproximadamente 10 años, mientras que en casos graves la tasa de remisión es menor del 25% a 20 años (43). Algunos autores sugieren que, en UNI, antes de suspender un inmunomodulador que no sea un agente alquilante, es prudente esperar al menos dos años en remisión y sin glucocorticoides. Una vez alcanzada esa remisión, es preciso un seguimiento estrecho. Por tanto, los agentes alquilantes son inductores de remisión mantenida, pero por razones de seguridad su uso se ve limitado a casos seleccionados. En la cohorte SITE, el 64% de los pacientes alcanzaron remisión a 2 años de seguimiento. En un estudio con clorambucilo, apenas utilizado en UNI, a dosis altas y por un período corto indujo remisión en el 77% de los pacientes con una tasa de recaídas de 0.05/pacientes-año (99).

Entre los estudios que valoran la tasa de suspensión, un estudio de 2001 evaluó este aspecto en 106 pacientes con MTX (95). En este estudio, en el que dos tercios de los pacientes presentaban UA, MTX fue suspendido por mejoría en 17 pacientes tras una media de tiempo de tratamiento de 20,9 meses. Siete pacientes permanecieron en remisión tras la suspensión del tratamiento, 3 presentaron recaídas que respondieron a un curso breve de glucocorticoides tópicos, y dos precisaron tratamiento con AZA pautado por reumatología como tratamiento de su enfermedad de base.

Aparición de complicaciones en coriorretinopatías multifocales inflamatorias

Los tradicionalmente conocidas como síndromes de manchas blancas, o coriorretinopatías multifocales inflamatorias, que es el término preferido en la actualidad, son un grupo de retinocoroidopatías inflamatorias cuya característica clínica común es la presencia de múltiples lesiones blancas localizadas en los niveles más profundos de la retina y la coroides (100).

Su etiología no está clara, aunque en algunos casos se describe un antecedente de infección viral. Pueden cursar con fotopsias, mala visión nocturna, visión borrosa y disminución del campo visual. Suelen presentarse en adultos jóvenes sin otras patologías asociadas, y cursar de forma aguda y transitoria sin secuelas a largo plazo. Los SMB incluyen el síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (*multiple evanescent white dot syndrome*, MEWDS), la epitelitis pigmentaria retiniana aguda (*acute retinal pigment epitheliopathy*, ARPE), la epitelopatía pigmentaria placoide posterior multifocal aguda (*acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy*, APMPE), la coroiditis multifocal con panuveítis (*multifocal chorioiditis and panuveitis*, MCP), la retinopatía externa oculta zonal aguda (*acute zonal occult outer retinopathy*, AZOOR), la CRB, la corioidopatía serpiginosa y la corioidopatía punctata interna (*punctate inner choroidopathy*, PIC) (101). Aunque se consideran independientes, algunos autores sugieren que algunas de estas enfermedades pueden representar un mismo espectro de enfermedad coriorretiniana (102,103). Sin embargo, la heterogeneidad en cuanto a la fisiopatología, curso y pronóstico hace que actualmente se abogue abandonar la terminología conjunta de SMB y se utilice el de cada enfermedad concreta (104). Característicamente, no se asocian a enfermedades sistémicas. Aunque la etiología es desconocida, cabe destacar la asociación de la CRB y el haplotipo HLA-A29, hasta el punto de que su ausencia puede obligar a reconsiderar el diagnóstico. La incidencia de estos síndromes es baja (0,45 por 100,000 al año), y existe un predominio femenino en CRB, MCP, PIC, AZOOR y MEWDS. (105). A nivel clínico, algunos son típicamente unilaterales (MEWDS) y otros bilaterales (APMPPE, CRB, MCP). La presencia de celularidad anterior o inflamación es rara salvo en la MCP. Pueden asociar vitritis, sobre todo la CRB (102,106).

Suelen ser entidades benignas y autolimitadas, y en ocasiones no precisan tratamiento. Sin embargo, algunas pueden presentar un curso persistente y progresivo, con consecuencia visuales significativas si no son tratados, principalmente la MCP, la coroiditis serpiginosa o la CRB. En esos casos, puede ser necesario el uso de glucocorticoides locales o sistémicos con inmunomoduladores como ahorradores de glucocorticoides como MTX, MMF, AZA, CsA o inhibidores del TNF- α (107). En caso de amenaza de pérdida de visión, se ha utilizado Cyc y clorambucilo (108). El pronóstico es bueno en ARPE, MEWDS, APMPE y AZOOR frente a MCP, CRB y coroiditis serpiginosa, mostrando estos últimos un curso clínico más persistente y progresivo y pudiendo causar empeoramiento visual (109–111). Las complicaciones oculares incluyen EMQ y neovascularización coroidea; esta última puede aparecer hasta en el 40-75% de los casos según las series (112). En el manejo de estas complicaciones puede ser necesario el tratamiento inmunomodulador, terapias oculares locales, o agentes anti factor de crecimiento endotelial (VEGF), fotocoagulación láser o terapia fotodinámica (113–115).

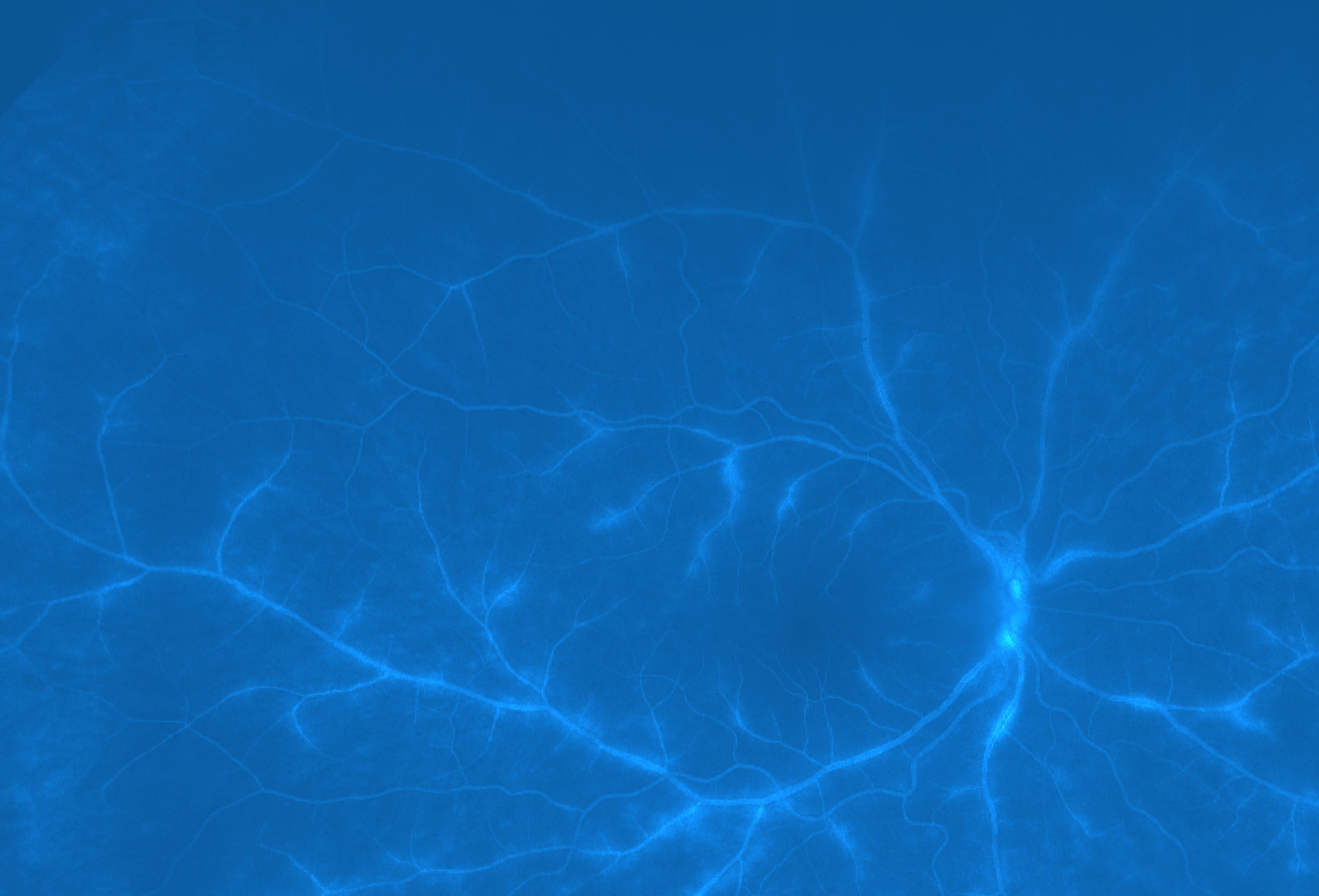
Pueden existir también complicaciones oculares relacionadas con el uso de glucocorticoides tópicos, perioculares e intravítreos, como la aparición de catarata prematura y el aumento de PIO, así como aquellos relacionados con el manejo quirúrgico (116). Las complicaciones extraoculares de las coriorretinopatías multifocales inflamatorias o SMB son poco frecuentes, y aunque su presencia es excepcional, es importante en esos casos descartar una enfermedad autoinmune asociada (117).

Recientemente, el grupo SUN ha elaborado unos criterios clasificatorios para algunos de los SMB (118,119).

Conclusión

Los factores de riesgo de pérdida de visión, de aparición de complicaciones oftalmológicas y de remisión en pacientes con uveítis no infecciosa, así como los factores asociados a la respuesta al tratamiento y a las recaídas tras suspensión del tratamiento inmunomodulador son aspectos poco estudiados en la literatura, y los estudios diseñados para valorar específicamente estos aspectos son muy escasos. Además, los datos entre los diferentes estudios son difícilmente comparables, ya que incluyen pacientes con afectación ocular inflamatoria a diferentes niveles anatómicos y algunos no especifican los criterios que definen ineficacia o remisión. Es necesario realizar estudios enfocados en pacientes con UNI caracterizando de forma adecuada la afectación anatómica y definiendo los criterios de eficacia y remisión, para generar datos más homogéneos que puedan ser comparables entre sí.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GLOBALES



3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GLOBALES

HIPÓTESIS

Es posible identificar factores sociodemográficos y clínicos asociados al pronóstico de los pacientes con uveítis no infecciosas. Este pronóstico va a ser definido en base a cuatro parámetros:

- Pérdida de visión
- Aparición de complicaciones oftalmológicas
- Respuesta a tratamiento inmunomodulador
- Reactivación de la enfermedad tras alcanzar la remisión

OBJETIVOS GLOBALES

Analizar los factores relacionados con el pronóstico en una cohorte de pacientes con UNI obtenida en práctica clínica real. Este objetivo se ha dividido en varios objetivos secundarios, y para cada uno de ellos se ha realizado un estudio de investigación cuyos resultados se han publicado de forma independiente:

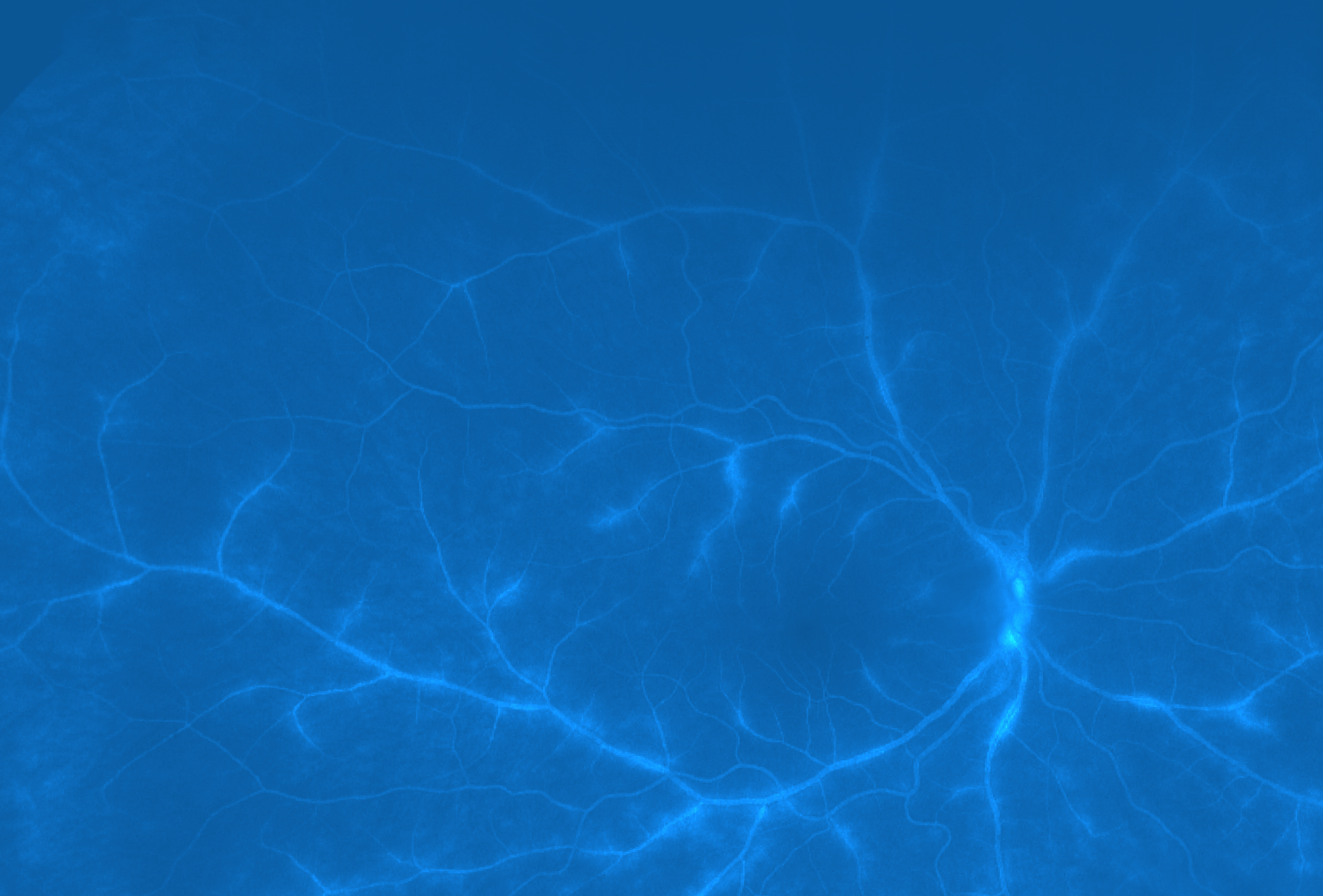
- Describir la tasa de suspensión de inmunosupresores en práctica clínica real, comparando estas tasas entre los diferentes inmunosupresores, y analizar la influencia de diferentes variables demográficas y relacionadas con la enfermedad en estas suspensiones.
- Identificar los factores asociados con buena respuesta terapéutica.
- Estimar la tasa de incidencia de recaídas tras suspensión de inmunosupresores debido a mejoría clínica, e identificar factores demográficos y clínicos asociados con esta tasa.
- Comparar el pronóstico de las coriorretinopatías multifocales inflamatorias o SMB más frecuentes en términos de agudeza visual y aparición de complicaciones oculares, así como factores pronósticos de mala respuesta visual.

En la **tabla 8** se muestra la relación entre hipótesis, objetivo de cada estudio y la referencia al estudio correspondiente para responder a estas cuestiones.

Tabla 8. Relación entre hipótesis, objetivo del estudio para responder a esa pregunta de investigación, y estudio correspondiente.

Hipótesis	Objetivo	VARIABLES	Estudio
Existen factores sociodemográficos y clínicos asociados a las causas de suspensión de IS en pacientes con UNI.	Describir la tasa de suspensión de inmunosupresores en pacientes con UNI, comparando estas tasas entre los diferentes inmunosupresores, y analizar la influencia de diferentes variables demográficas y relacionadas con la enfermedad en estas suspensiones.	Suspensión de inmunomoduladores por ineficacia, eficacia, reacciones adversas farmacológicas u otras causas médicas.	Immunosuppressive Drug Discontinuation in Noninfectious Uveitis From Real-Life Clinical Practice: A Survival Analysis (47).
Existen factores sociodemográficos y clínicos asociados a la buena respuesta terapéutica a IS en pacientes con UNI.	Identificar los factores asociados con buena respuesta terapéutica en pacientes con uveítis no infecciosas.	Buena respuesta terapéutica con ≤ 10 mg diarios de prednisona o equivalente diarios. Buena respuesta terapéutica con ≤ 5 mg diarios de prednisona o equivalente diarios.	Therapeutic Response After Immunosuppressive Drug Prescription in Non-infectious Uveitis: A Survival Analysis (44).
Existen factores sociodemográficos y clínicos asociados a las recaídas tras suspensión de IS en pacientes con UNI.	Estimar la tasa de incidencia de recaídas tras suspensión de inmunosupresores debido a mejoría clínica, e identificar factores demográficos y clínicos asociados con esta tasa en pacientes con uveítis no infecciosas.	Recaídas inflamatorias anteriores, intermedias y posteriores.	Inflammatory Relapses after Immunosuppressive Drug Discontinuation in Uveitis Patients: A Survival Analysis (45).
Existen factores sociodemográficos y clínicos asociados al pronóstico visual y a la aparición de complicaciones oculares en pacientes con coriorretinopatías multifocales inflamatorias.	Comparar el pronóstico de las coriorretinopatías multifocales inflamatorias, más frecuentes en términos de agudeza visual y aparición de complicaciones oculares, así como factores pronósticos de mala respuesta visual.	Relacionadas con la AV: pérdida de visión temporal moderada y grave, pérdida de visión permanente moderada y grave. Relacionadas con complicaciones oculares: nuevo diagnóstico de cataratas, hipertensión ocular, EMQ, MER y/o neovascularización coroidea.	Visual acuity loss and development of ocular complications in white dot syndromes: a longitudinal analysis of 3 centers (46).

4. MATERIAL Y MÉTODOS



4. MATERIAL Y MÉTODOS

MÉTODOS

Las metodologías propias de cada uno de los trabajos están especificadas en el cuerpo del artículo correspondiente (44–46). En este apartado se exponen las características metodológicas comunes de los trabajos y se detalla el tipo de análisis estadístico común: el análisis de supervivencia. Para el desarrollo de la parte teórica de la metodología, tanto en este apartado como en el material suplementario, se ha utilizado como guía el material del Curso Especialista Universitario de Metodología de la Investigación de la Sociedad Española de Reumatología (Universidad Rey Juan Carlos).

Centros donde se han desarrollado los estudios

Las uveítis son unas enfermedades poco comunes y con una relativa baja prevalencia (8), por lo que, para reunir un tamaño muestral que nos permita obtener unos resultados válidos y fiables, es necesario contar con una o varias cohortes de Unidades de Uveítis con una amplia trayectoria, como es la del **Hospital Clínico San Carlos** (USIO-HCSC), lo que permite desarrollar proyectos colaborativos entre varios centros.

En los tres trabajos que componen esta tesis doctoral, se han incluido pacientes atendidos en la Consulta de Uveítis de la USIO-HCSC, perteneciente a un Hospital de tercer nivel de la Comunidad de Madrid. Es una consulta de referencia a nivel nacional para el tratamiento de estas patologías, y cuenta con oftalmólogos y reumatólogos especializados en inflamación ocular que valoran de forma conjunta a los pacientes para consensuar el abordaje diagnóstico y terapéutico. Los datos de estas consultas son recogidos en papel desde el inicio de la consulta en 1992. Para cada estudio, se han revisado datos desde ese inicio, incluyendo todos los

pacientes valorados y seguidos hasta el respectivo punto de corte de cada trabajo de investigación (entre 2016 y 2018).

En dos de esos trabajos, además, se han incluido pacientes atendidos en las Consultas de Uveítis de otros hospitales de la Comunidad de Madrid: en uno de los estudios (46) se incluyeron pacientes del Hospital Universitario de Móstoles (HUM, centro de segundo nivel) y del Hospital Infanta Sofía de San Sebastián de los Reyes (HUIS, centro de segundo nivel), y en otro de los estudios (45), del Hospital Universitario Infanta Sofía, el Hospital Universitario La Paz (HULP, centro de tercer nivel), y el Hospital Universitario 12 de Octubre (H12Oct, centro de tercer nivel).

El **Hospital Universitario de La Paz** es un Hospital terciario de la Comunidad de Madrid que cuenta con una unidad de uveítis que inició su funcionamiento en el año 1996, como unidad multidisciplinar oftalmología-reumatología. Integrada por especialistas en oftalmología y una reumatóloga con amplia experiencia clínica en el manejo de patología inflamatoria ocular. Se valoran 4- 6 pacientes nuevos y entre 20-30 revisiones diarias, de los que aproximadamente 2/3 deben ser evaluados por el reumatólogo. Además de la labor asistencial, la unidad ha liderado y participado en diferentes trabajos de investigación observacionales y prospectivos, con publicaciones en revistas científicas nacionales e internacionales.

El **Hospital Universitario 12 de Octubre** cuenta con una consulta multidisciplinar de inflamación ocular constituida en 2009. Ubicada en las consultas externas de Reumatología, en el momento actual tiene lugar de manera presencial, con carácter semanal, en la que atienden pacientes de manera multidisciplinar por un reumatólogo y dos oftalmólogos.

El **Hospital Infanta Sofía**, en San Sebastián de los Reyes, es un hospital de segundo nivel de la Comunidad de Madrid que cuenta con una consulta de uveítis inaugurada en 2008 formada por una oftalmóloga y un reumatólogo que trabajan de forma conjunta atendiendo a pacientes referidos de otras consultas de oftalmología o de referencia de urgencias de oftalmología. Se trata de una consulta semanal en la que evalúa al paciente de forma protocolizada.

El **Hospital Universitario de Móstoles** cuenta con una Unidad Multidisciplinar de Uveítis creada en 1997 y que consta de un oftalmólogo experto en uveítis y un reumatólogo con amplia experiencia en el manejo de la patología inflamatoria inmunomediada y de los fármacos inmunomoduladores, tanto sintéticos como biológicos. Asimismo existe una relación directa y fluida con un infectólogo de gran prestigio y experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la patología infecciosa relacionada con las uveítis. La Unidad cuenta con el equipamiento diagnóstico necesario para realizar las pruebas complementarias más habituales en consulta. Durante estos años

se han atendido y recogido en una base de datos una extensa serie de pacientes con uveítis de diferentes etiologías y se han realizado varias publicaciones en revistas biomédicas de alto índice de impacto, así como presentaciones en Cursos y Congresos de la Especialidad. Igualmente, ha participado en diferentes ensayos clínicos y proyectos de investigación en el campo de la uveítis.

Pacientes

Las características de los pacientes y sus criterios de inclusión y exclusión en cada estudio presentan variaciones derivadas de la pregunta de investigación. Los criterios comunes para los tres estudios que forman el cuerpo principal de esta tesis fueron:

- Criterios de inclusión:
 - Ser o haber sido atendidos en la consulta de uveítis del HCSC, o en cualquiera de los Hospitales participantes en los estudios multicéntricos.
 - Diagnóstico clínico de uveítis no infecciosa basada en examen oftalmológico experto.
- Criterios de exclusión:
 - Diagnóstico de escleritis, epiescleritis, penfigoide o neuritis óptica.
 - Diagnóstico de enfermedad neoplásica o infección activa (como tuberculosis o histoplasmosis) en cualquier momento durante el seguimiento.

Definiciones

Las características de la afectación ocular se definieron siguiendo los criterios de la *Standardization of uveitis nomenclature* (SUN) (4) (ver tablas 4, 5 y 6).

Variables

Recogida de las variables: Las variables específicas para cada estudio fueron extraídas a partir de las historias clínicas comunes de reumatología/oftalmología, en las que se había registrado la exploración oftalmológica, diagnóstico, pruebas complementarias, decisiones terapéuticas y evolución de cada paciente durante su seguimiento en las consultas de inflamación ocular. Las variables previamente definidas fueron registradas manualmente e informatizados en un documento de Access® (Microsoft®) utilizado después como fuente de datos para el análisis estadístico. Para cada paciente, se recogieron diferentes datos tanto demográficos como clínicos

y referentes al tratamiento para cada una de las visitas, independientemente del intervalo entre ellas y siempre que estuvieran o bien dentro del período de seguimiento del estudio, o bien en el período previo o posterior estimado para el análisis. Se recogieron también todos los datos de las visitas iniciales y la última visita registrada para cada paciente. Por último, se recogieron aquellas visitas relacionadas con el evento de estudio en cada caso, estuvieran o no dentro del período de seguimiento estipulado (Figura 2).

Figura 2. Ejemplo anonimizado de una página de Excel con las variables registradas en cada visita de cada paciente.

En caso de que hubiera datos faltantes o complementarios no registrados en la historia de reumatología/ofthalmología (demográficos, procesos o enfermedades intercurrentes, pruebas de imagen, resultados de pruebas complementarias) se acudió a la Historia Clínica Electrónica del paciente para completarlos.

Ética

Todos los estudios fueron aprobados por el comité ético del HCSC y se solicitó una exención del consentimiento informado para el uso de historias clínicas no identificadas. Los estudios se llevaron a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Características del análisis estadístico de los estudios

Los tres trabajos que componen el cuerpo principal de esta tesis son estudios de cohortes longitudinales retrospectivos cuyo método de análisis estadístico es el análisis de supervivencia. Además, en el material suplementario se incluyen otros 3 estudios relacionados, uno de ellos se trata también de un estudio de cohortes longitudinal retrospectivo con análisis de supervivencia, y los otros dos son revisiones sistemáticas de la literatura. Las características concretas del análisis de cada estudio están detalladas en los artículos originales.

Análisis de supervivencia

A continuación se detallan las características principales del análisis de supervivencia, ya que es el tipo de análisis estadístico utilizado en los artículos que se engloban en el proyecto de esta tesis incluyendo los que forman el cuerpo principal (44–47).

El análisis de supervivencia es un tipo de análisis estadístico en el que la variable de estudio es el tiempo hasta la ocurrencia de un evento de interés. Su objetivo es comprender los patrones, factores y dinámicas subyacentes asociados a la ocurrencia de ese evento, lo que incluye:

- Estimar la probabilidad de “supervivencia”, es decir, estimar la probabilidad de que un evento de interés no se haya producido hasta un momento dado. Esto permite conocer la duración o el tiempo en el que los individuos permanecen en un determinado estado antes de experimentar el evento (por ejemplo, libres de una complicación ocular estructural).
- Modelizar los cocientes de riesgos instantáneos (*hazard rates*): La función de riesgos instantáneos permite conocer la tasa de ocurrencia de un evento en un momento determinado, considerando que no haya ocurrido hasta ese momento. El análisis de supervivencia busca modelar y comprender cómo cambian los *hazard rates* a lo largo del tiempo.
- Identificar factores y predictores: El análisis de supervivencia ayuda a identificar factores o predictores que influyen en la cronología de los eventos. Al incorporar covariables (variables independientes), se puede determinar cómo afectan los distintos factores a la probabilidad y el momento del evento.

En un análisis de supervivencia son necesarias **dos variables**:

- Una que represente el **tiempo hasta** que ocurre el **evento**, es decir, la diferencia entre la entrada al estudio y la aparición del evento o pérdida de seguimiento o fin de estudio.

- Una que refleje si el evento de interés se ha producido o si el **caso** está **censurado**: en un análisis de supervivencia en el ámbito clínico, habitualmente no es posible que todos los individuos entren al mismo tiempo en el estudio y sean observados/seguídos hasta la ocurrencia del evento de interés. Si un sujeto registra el evento dentro del periodo de seguimiento se trata de un caso no censurado. Si un sujeto entra en el estudio y al final de su seguimiento no se ha producido el evento de estudio (bien porque haya transcurrido el tiempo máximo de seguimiento o porque el sujeto haya salido del estudio con anterioridad por otras causas), se trata casos censurados por la izquierda, y el tiempo de supervivencia se registra hasta el momento de la pérdida del sujeto.

El análisis de supervivencia implica varias ecuaciones y conceptos clave que son fundamentales para comprender y analizar los datos como “tiempo-hasta-evento”.

- **Función de Supervivencia**: Representa la probabilidad de que un sujeto se encuentre libre de evento un determinado momento.

$$S(t)=P(T>t)$$

T: Tiempo hasta la ocurrencia del evento de interés (siempre positiva y mayor que 0).

t: Momento en el que se está estudiando la ocurrencia del evento

S(t=0) siempre es igual a 1, es decir justo al inicio del periodo de observación (la probabilidad de estar libre de evento es del 100%) y es igual a 0 en un tiempo infinito (S(∞)=0).

- **Función de riesgo instantáneo (*Hazard Function*)**: Representa la tasa instantánea a la que se produce un evento en un momento determinado, considerando que el sujeto no haya experimentado el evento hasta ese momento. Esta función proporciona información sobre la probabilidad de que se produzca el suceso en un momento específico y de cómo cambia el riesgo del evento a medida que avanza el tiempo. Matemáticamente, se define como:

$$h(t)=\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t < T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}$$

t: Momento en el que se calcula el riesgo instantáneo.

$P(t < T < t + \Delta t | T \geq t)$: Representa la probabilidad de que el suceso ocurra en un intervalo de tiempo pequeño $[t, t + \Delta t)$, considerando que el sujeto no haya experimentado el evento hasta ese momento t. A medida que Δt se aproxima a cero, esta probabilidad se aproxima a la tasa de riesgo instantáneo.

Δt : Intervalo de tiempo sobre el que se calcula la probabilidad de que se produzca el evento. A medida que Δt se hace más pequeño, la función de riesgo instantáneo proporciona la tasa de riesgo instantáneo en el tiempo t.

Técnicas para estimar la función de supervivencia

La presencia de censura por la izquierda impide la estimación directa de la probabilidad de que un sujeto no haya experimentado el evento de interés hasta un instante de tiempo t , por lo que existen diferentes técnicas para estimar esta función de supervivencia. El método de Kaplan-Meier es el más empleado y el que se considera más práctico. Estos autores propusieron en 1958 un “*product limit estimator*” que proporciona una estimación rápida y simple de la función de supervivencia.

El **método de Kaplan-Meier** (120) proporciona una curva de supervivencia escalonada que representa la probabilidad de sobrevivir más allá de cada tiempo de evento. Para su cálculo, únicamente se necesita conocer los tiempos exactos en los que se han producido los eventos, y asume que los sujetos censurados se habrían comportado del mismo modo que los seguidos hasta que se produjo el evento, sin necesidad de asumir modelos subyacentes a la distribución de $S(t)$, ya que la estimación de $S(t)$ es un procedimiento empírico (no paramétrico). La representación gráfica es una gráfica escalonada, en la cual la probabilidad de supervivencia es constante entre tiempos adyacentes en los que no suceden eventos y decrece cuando un evento ocurre (Figura 3).

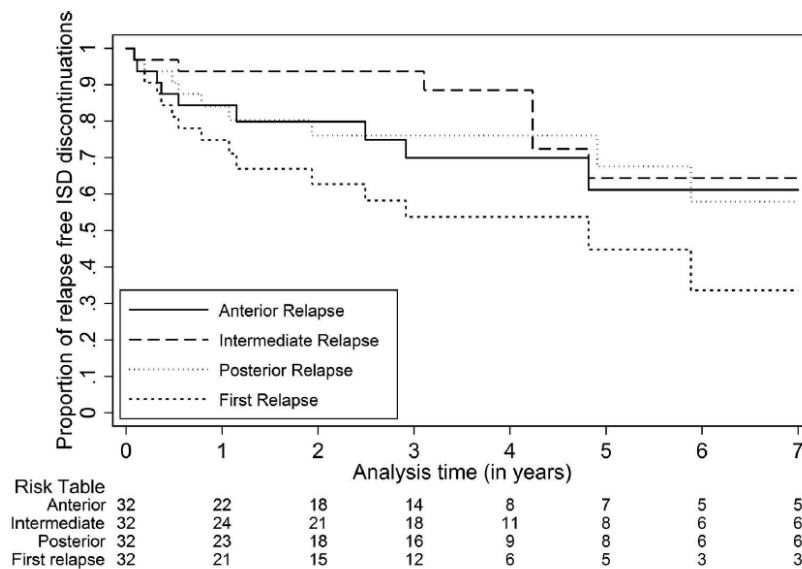


Figura 3. Ejemplo de curva de Kaplan-Meier correspondiente al estudio “*Inflammatory Relapses after Immunosuppressive Drug Discontinuation in Uveitis Patients: A Survival Analysis*” (45)

Comparación de dos o más curvas de supervivencia

La prueba más utilizada en la literatura médica es el test de Log-Rank. Esta es una prueba de hipótesis no paramétrica utilizada para comparar curvas de supervivencia entre distintos grupos o categorías, evaluando si existen diferencias significativas en los tiempos de supervivencia. Para cada grupo o categoría, se calcula el número esperado y observado de sucesos. El número esperado se calcula basándose en las probabilidades de supervivencia global de todo el conjunto de datos y el tiempo de exposición de cada grupo. A continuación, se calcula el estadístico χ^2 , comparando los números de eventos observados y esperados para cada grupo, lo que cuantifica cuánto se desvían los tiempos de supervivencia observados de lo que cabría esperar si no hubiera diferencias entre los grupos. Por último, se realiza la prueba de hipótesis, en la que el estadístico de la prueba χ^2 se compara con una distribución χ^2 con los grados de libertad adecuados para determinar si las diferencias de supervivencia entre los grupos son estadísticamente significativas. A pesar de los beneficios de esta técnica, presenta dos importantes limitaciones: estas comparaciones de curvas de supervivencia siempre se realizan entre variables categóricas con dos factores o varios, pero es posible aplicarla a variables continuas. Por otro lado, este *test* asume que las funciones de riesgo de los grupos son proporcionales a lo largo del tiempo (el supuesto de riesgos proporcionales). En el caso de que no se cumpla, no es posible asegurar la validez y fiabilidad de los resultados que se obtengan de su aplicación. Para poder sortear estas limitaciones es necesario recurrir a otras técnicas estadísticas como es la Regresión de Cox.

Regresión de Cox o Modelo de riesgos proporcionales

La regresión de Cox es una técnica semiparamétrica capaz de hacer inferencias sobre la supervivencia sin necesidad de hacer asunciones específicas en la forma de la distribución de esos tiempos de supervivencia (al igual que el test de Log-Rank). Puede considerar múltiples eventos e incluso variables que cambian a lo largo del seguimiento (variables dependientes del tiempo).

El modelo de regresión de Cox especifica el riesgo para un individuo cualquiera teniendo en cuenta factores continuos, factores discretos y posibles interacciones entre ellos.

Supuesto de Riesgos proporcionales

Este supuesto establece que el cociente entre las tasas de riesgo de las covariables del modelo es constante a lo largo del tiempo, es decir, que el efecto de una covariable sobre la tasa de riesgo se mantiene constante durante todo el periodo de seguimiento.

$$HR(t)=h(t|X1)h(t|X2)=\text{constante}$$

HR(t): Razón o cociente de tasas de riesgo en el momento t.

h(t|X1): Tasa de riesgo para la categoría 1 de la covariable X

h(t|X2): Tasa de riesgo para la categoría 2 de la covariable X

Cuando se cumple el supuesto de riesgos proporcionales, las curvas de supervivencia para distintos niveles de una covariable son paralelas. Esto significa que la diferencia en las probabilidades de supervivencia entre los grupos permanece constante a lo largo del tiempo. Esto garantiza que los efectos de las covariables sobre las tasas de riesgo sean estables e interpretables.

Comprobación del supuesto de riesgos proporcionales

Es importante evaluar este supuesto antes de interpretar los resultados del modelo de Cox. Esto puede hacerse utilizando diferentes métodos;

- **Métodos gráficos:** La inspección visual de los gráficos de supervivencia log-log para diferentes niveles de la covariable puede ayudar a identificar desviaciones del supuesto. Si las líneas del gráfico se cruzan o divergen con el tiempo, esto sugiere la existencia de riesgos no proporcionales.
- **Residuos de Schoenfeld:** El residuo es una cantidad que nos informa de la diferencia entre el valor de supervivencia observado para cada paciente y el valor estimado por la ecuación de regresión; cuanto mayor sea esa diferencia, mayor será el valor del residuo. Aunque existen diferentes métodos para evaluar estos residuos, el más utilizado es el de Schoenfeld. Estos residuos miden la diferencia entre el número observado y el número esperado de eventos para cada observación en cada momento del evento. El trazado de los residuos de Schoenfeld en función del tiempo puede revelar patrones que se desvían de una línea horizontal, lo que indica riesgos no proporcionales.
- **Tests globales y específicos de covariable:** El test de Grambsch y Therneau evalúa la importancia de la relación entre la covariable y la función de riesgo a lo largo del tiempo.

Un valor p significativo sugiere una falta de cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales.

- Covariables dependientes del tiempo: La introducción de interacciones entre covariables y tiempo permite modelizar los cambios en el efecto de la covariable a lo largo del tiempo. Si estas interacciones son significativas, indica una desviación del supuesto.

Aplicación del modelo de análisis de supervivencia en nuestros estudios

- Se llevaron a cabo modelos de regresión robustos de Cox bivariados y multivariados, y aquellos factores cambiantes durante la evolución de la enfermedad fueron analizados de una forma tiempo-dependiente.
- La elección de modelos robustos estuvo relacionada con la naturaleza de los datos analizados, fundamentalmente el limitado tamaño muestral estudiado. Esa situación puede conllevar:
 - Una desviación del principio de independencia de las observaciones analizadas (al estar agrupadas con centro donde se ha reclutado el paciente, o al analizar cada ojo por separado del mismo sujeto).
 - Una mayor probabilidad de observaciones con valores atípicos.
 - Ausencia de normalidad de las estimaciones de los coeficientes.

En estas circunstancias, los modelos Cox robustos proporcionan estimaciones más precisas en el cálculo de los errores estándar de los coeficientes.

- Los modelos de cada variable dependiente (tiempo hasta evento de interés) se ajustaron utilizando el método de Bonferroni en función de las variables que fueron inicialmente estudiadas, lo que estableció un punto de corte del valor de p para la significación estadística.
- Para confirmar la hipótesis del modelo de riesgo proporcional obtenida para una variable de interés, se utilizaron los residuos de Schoenfeld y los residuos de Schoenfeld escalados, así como el test de Grambsch y Therneau.
- En los estudios que componen el cuerpo principal de esta tesis, se han desarrollado modelos de Cox extendidos para valorar el efecto del tiempo sobre aquellas covariables que no cumplían la hipótesis de riesgos proporcionales, es decir, si el efecto de alguna variable

o categoría de alguna variable categórica no era constante en el tiempo, se incluyó una covariable de interacción variable con el tiempo “*factor-by-time*”, con el tiempo como variable continua (120,121).

- Para el manejo de datos faltantes en variables categóricas, se creó una categoría *dummy* extra (“*missing*”) de forma que los pacientes pudieran ser incluidos en el análisis. Las variables continuas se categorizaron utilizando cuartiles y se creó una categoría *dummy*.

Modelos de Cox extendidos: aportación de nuestros estudios

En los estudios incluidos en el proyecto en el que se sustenta esta tesis se ha tratado de valorar el efecto de diferentes variables en el tiempo hasta la aparición de la variable resultado en pacientes con uveítis, siendo estas variables resultado la respuesta terapéutica a inmunosupresores (44), la suspensión del tratamiento inmunosupresor (47) (ver material suplementario), las recaídas inflamatorias tras suspensión del tratamiento inmunosupresor (45), y la pérdida de agudeza visual y aparición de complicaciones en pacientes con coriorretinopatías multifocales inflamatorias, o SMB (46).

Expresión de las variables: las variables categóricas y dicotómicas se expresaron en proporciones. Las variables continuas se expresaron utilizando la media y los rangos intercuartílicos. Las tasas de incidencia crudas con su respectivo IC del 95% se expresaron en número de eventos por 100 pacientes-año, y se estimaron dividiendo el número de eventos durante el seguimiento entre el número de personas-año de exposición.

Una vez identificados los factores asociados a estas variables de resultado mediante un análisis de supervivencia, se ha llevado a cabo un modelo de Cox extendido sobre aquellas variables que no cumplían la hipótesis de riesgos proporcionales, con el objetivo de explorar cómo el efecto de estas covariable sobre la tasa de riesgo se modifica con el tiempo. Esto nos ha permitido comprender la naturaleza dinámica de la relación entre una covariable o un nivel concreto de la misma y la tasa de riesgo, identificando situaciones en las que el efecto de una covariable ha sido más fuerte o más débil a medida que pasaba el tiempo.

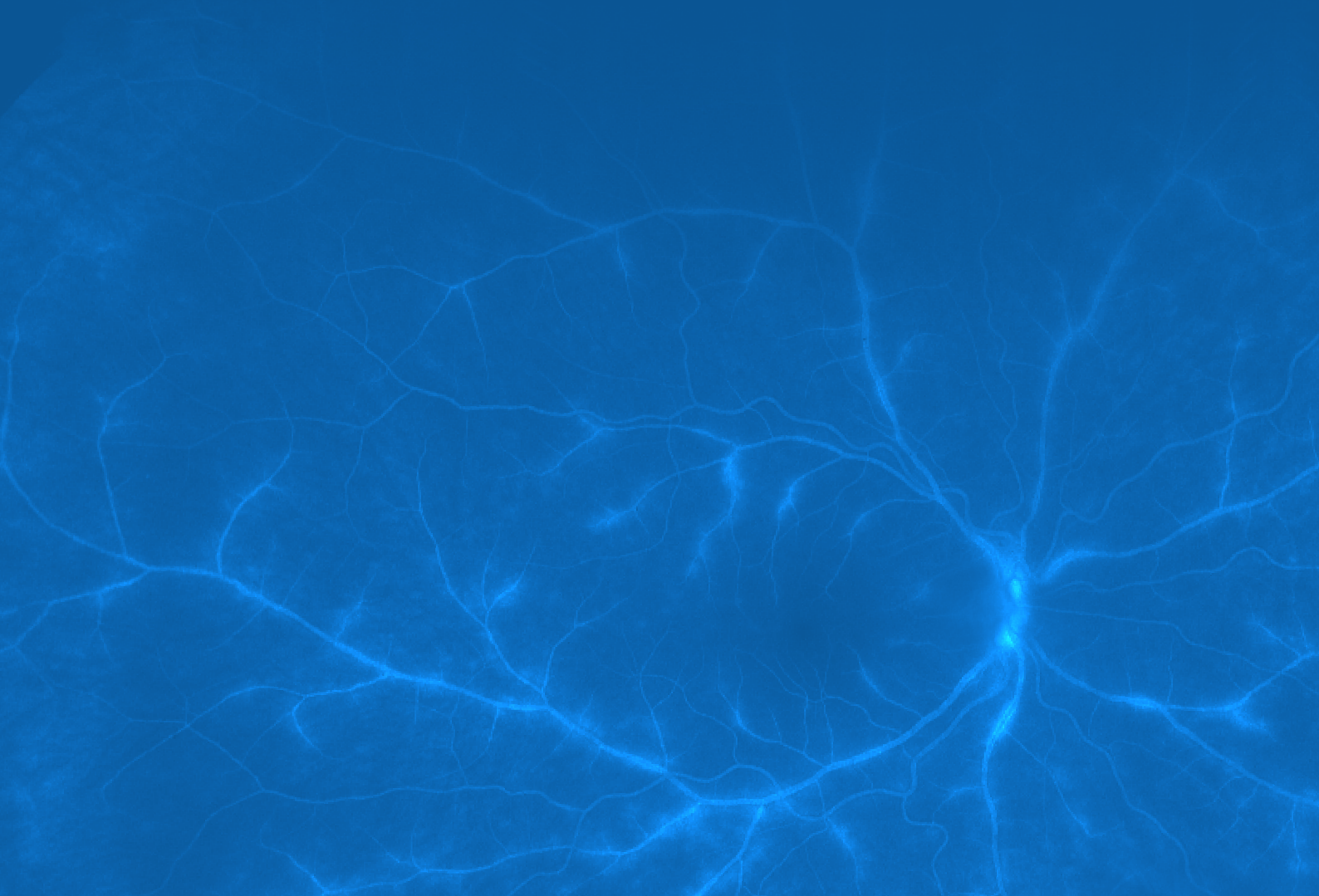
Se trata de un análisis metodológicamente complejo que aporta un claro valor a los estudios, ya que, para aquellas covariables que no cumplen el supuesto de riesgos proporcionales, nos permite conocer cómo el tamaño y la dirección del efecto se modifica a lo largo del tiempo. El interés de este análisis radica en que nos permite conocer si existe un período de tiempo

durante el seguimiento del paciente en el que existe una mayor o menor susceptibilidad a desarrollar el evento de interés. Por ejemplo, se podría identificar si ciertas intervenciones pueden tener un efecto positivo o negativo para el resultado deseado en diferentes momentos del seguimiento, o que ese efecto sea menor o incluso desaparezca en un período determinado.

Programas utilizados para el análisis estadístico de los estudios

Los análisis se realizaron utilizando STATA[®] [v12 o v13 software (Stata Corp)] y R statistical software[®] version 3.3.2

5. RESULTADOS



5. RESULTADOS

Esta tesis doctoral ha sido realizada de acuerdo con el modelo de compendio de artículos. Se compone de tres artículos publicados en revistas internacionales indexadas, que han sido evaluadas en un proceso de revisión por pares previo a su publicación. En este apartado de resultados, se expone el resumen del trabajo, una redacción abreviada del mismo en Castellano seguido de una copia autorizada de cada uno de los artículos originales que componen esta tesis, que en todos los casos han sido publicados en inglés.

Las referencias de estos tres artículos son las siguientes:

Artículo 1:

Gómez-Gómez A, Madrid-García A, Borrego-Sanz L, Álvarez-Hernández P, Arriola-Villalobos P, Pérez-Sancristobal I, Benítez Del Castillo JM, Mendez-Fernandez R, Pato-Cour E, Díaz-Valle D, Rodríguez-Rodríguez L. **Therapeutic Response After Immunosuppressive Drug Prescription in Non-infectious Uveitis: A Survival Analysis.** *Ophthalmol Ther.* 2023;12(1):139-153

Artículo 2:

Gómez-Gómez A, García-González J, Peiteado D, Borrego-Sanz L, Arriola-Villalobos P, Esteban-Ortega M, Martín-López M, Ventura-Hidalgo M, Perez-Blazquez E, Pato E, Díaz-Valle D, Muñoz-Fernández S, Rodríguez-Rodríguez L. **Inflammatory Relapses after Immunosuppressive Drug Discontinuation in Uveitis Patients: A Survival Analysis.** Ocul Immunol Inflamm. 2021;29(2):376-387.

Artículo 3:

Borrego-Sanz L, Gómez-Gómez A, Gurrea-Almela M, Esteban-Ortega M, Pato E, Díaz-Valle D, Díaz-Valle T, Muñoz-Fernández S, Rodríguez-Rodríguez L; Madrid Uveitis Study Group. **Visual acuity loss and development of ocular complications in white dot syndromes: a longitudinal analysis of 3 centers.** Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019;257(11):2505-2516.

En el material suplementario se adjuntan otros tres artículos relacionados con el objetivo de esta tesis. Uno de ellos forma parte del mismo proyecto de investigación, pero no ha sido incluido dentro del cuerpo de la tesis ya que fue publicado previo al intervalo temporal permitido. En el marco de este proyecto, se han realizado y publicado dos revisiones sistemáticas de la literatura que se exponen fuera del cuerpo principal de la tesis por no ser consideradas publicaciones originales.

Las referencias de estos artículos, que se pueden encontrar con el mismo formato descrito para los que forman el cuerpo de la tesis en el material suplementario, son las siguientes:

1. Lydia Abásolo, Zulema Rosales, David Díaz-Valle, Alejandro Gómez- Gómez, Ángela Prieto-García, José Manuel Benítez-del-Castillo, Esperanza Pato, Julián García-Feijoo, Benjamín Fernández-Gutiérrez, Luis Rodríguez-Rodríguez. **Immunosuppressive drugs discontinuation in non-infectious uveitis from real life clinical practice: a survival analysis.** American Journal of Ophthalmology. 2016;169:1-8.
2. Alejandro Gómez-Gómez, Estíbaliz Loza, M Piedad Rosario, Gerard Espinosa, José M García Ruiz de Morales, José M Herrera, Santiago Muñoz-Fernández, Luis Rodríguez-Rodríguez, Miguel Cordero-Coma, on behalf of the Spanish Society of Ocular Inflammation (SEIOC). **Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with non-infectious intermediate and posterior uveitis, panuveitis and macular edema: a systematic literature review.** Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2020;50(6):1299-306.
3. Gómez- Gómez A, Loza E, Rosario MP, Espinosa G, Morales JMGR, Herreras JM, Muñoz-Fernández S, Cordero-Coma M. **Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with non-infectious intermediate and posterior uveitis, panuveitis and macular edema: a systematic literature review.** PMID: 29049193. Medicine (Baltimore). 2017;96(42):e8045.

ARTÍCULO 1

“Therapeutic Response After Immunosuppressive Drug Prescription in Non-infectious Uveitis: A Survival Analysis”

Respuesta terapéutica tras prescripción de fármacos inmunosupresores en uveítis no infecciosa: un análisis de supervivencia

Autores: Gómez-Gómez A, Madrid-García A, Borrego-Sanz L, Álvarez-Hernández P, Arriola-Villalobos P, Pérez-Sancristobal I, Benítez Del Castillo JM, Mendez-Fernandez R, Pato-Cour E, Díaz-Valle D, Rodríguez-Rodríguez L.

Objetivo: identificar factores que afecten a la tasa de respuesta a fármacos inmunosupresores (IM) en pacientes con uveítis no infecciosa (UNI).

Métodos: estudio de cohortes longitudinal retrospectivo que incluye pacientes de la consulta de uveítis del Hospital Clínico San Carlos diagnosticados con UNI desde 1992 hasta 2016. El seguimiento de los pacientes se realizó desde la prescripción del inmunomodulador hasta alcanzar la buena respuesta terapéutica (BRT), el cambio de IM o hasta 12 meses. La BRT se definió como la resolución completa de las manifestaciones inflamatorias oculares con una dosis de glucocorticoides menor a 10 ó menor a 5 mg de prednisona o equivalente (BRT10 y BRT5, respectivamente), mantenida durante al menos 28 días. Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para BRT. Los factores demográficos, clínicos y relacionados con el tratamiento se analizaron utilizando regresión robusta de Cox.

Resultados: Se obtuvieron registros de 174 pacientes diagnosticados de uveítis a los que se les hubiera prescrito un IM, de los que finalmente 73 pacientes y 100 episodios de tratamientos fueron analizados tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

Tras cada prescripción del IM (episodio de tratamiento) y basado en la definición del tiempo de seguimiento y la principal variable de resultado analizada, la mediana de seguimiento (Q1-Q3) fue de 0,32 años (0,13-0,75), con un rango de 0,03 a 1,00 para GTR 10 y de 0,36 años (0,17-0,90), con un rango de 0,03 a 1 para GTR 5. Durante este período, en 44 (44%) y 41 (41%) de los 100 episodios, se alcanzó GTR 10 y GTR 5 tras una media de seguimiento de 0,19 años (0,11-0,36) y 0,25 años (0,15-0,38) respectivamente.

Las tasas crudas de incidencia (95% CI) por 100 pacientes año de GTR10 y GTR5 fueron 102,02 (75,92-137,09) episodios y 87,93 (64,75-119,42) episodios, respectivamente, con una media de tiempo de supervivencia de 0,67 (0,36-1,03) años y 0,77 (0,48-1,15) años, respectivamente.

Influencia de las variables demográficas, clínicas y relacionadas con la enfermedad en BRT: Se probaron diferentes combinaciones de estas variables y los modelos multivariantes finales con el AIC más bajo se usaron para BRT10 y BRT5. Dos variables, la dosis más alta de glucocorticoides el año previo y la presencia de EM, se asociaron con un riesgo más bajo de alcanzar ambos resultados, con un tamaño del efecto muy similar. Para BRT10, la prescripción de CsA y un número más alto de IM prescritos antes del episodio analizado se asociaron con un riesgo más alto de BRT10. Además, para el segundo IM prescrito, se encontró una asociación negativa y significativa con el tiempo, por lo que este riesgo más alto disminuía durante el seguimiento. Se observó un riesgo más bajo aumentó con el para la presencia de EM. Para BRT5, aquellos episodios de tratamiento iniciados antes de 2008 asociaron un riesgo más bajo de BRT5. La UP también se asoció con un riesgo más bajo de BRT5, aunque ese riesgo aumentó de forma importante con el tiempo. El uso de glucocorticoides durante los 3 meses previos a la prescripción del inmunomodulador aumentó el riesgo de BRT5, pero éste disminuyó con el tiempo. Por último, la duración de la actividad en el polo posterior se asoció independientemente a BRT5: aquellos pacientes con una duración más corta de la actividad del polo posterior (menos de 6 meses de actividad registrada) tuvieron un riesgo de BRT5 mayor comparado con aquellos sin actividad el año previo. Por otro lado, aquellos sin tiempo de seguimiento antes de la prescripción del inmunomodulador también mostraron un riesgo más alto de buena respuesta.

Conclusiones: los factores asociados con BRT a inmunomodulador pueden ayudar a identificar pacientes con UNI que podrían beneficiarse de un seguimiento más estrecho.



ORIGINAL RESEARCH

Therapeutic Response After Immunosuppressive Drug Prescription in Non-infectious Uveitis: A Survival Analysis

Alejandro Gómez-Gómez · Alfredo Madrid-García ·
Lara Borrego-Sanz · Paula Álvarez-Hernández · Pedro Arriola-Villalobos ·
Inés Pérez-Sancristobal · José M. Benítez del Castillo · Rosalía Mendez-Fernandez ·
Esperanza Pato-Cour · David Díaz-Valle · Luis Rodríguez-Rodríguez

Received: July 26, 2022 / Accepted: September 23, 2022 / Published online: October 20, 2022
© The Author(s) 2022

ABSTRACT

Introduction: To identify factors affecting the response rate to immunosuppressive drugs (ISDs) in patients with non-infectious uveitis (NIU).

Methods: This longitudinal retrospective cohort study included patients from the Hospital Clínico San Carlos Uveitis Clinic diagnosed with NIU from 1992 to 2016. Subjects were followed up from ISD prescription until the achievement of good therapeutic

response (GTR), ISD treatment change, or up to 12 months. GTR was defined as the complete resolution of the eye inflammatory manifestations with a corticosteroid dose ≤ 10 or ≤ 5 mg per day of prednisone or equivalent (GTR10 and GTR5, respectively) maintained for at least 28 days. Kaplan–Meier curves were estimated for GTR. Demographic, clinical, and treatment-related factors were analyzed using Cox robust regression.

Results: A total of 73 patients (100 episodes of ISD prescription) were analyzed. In 44 and 41 episodes, GTR10 and GTR5 were achieved, respectively. A lower hazard for both GTRs was associated with uveitic macular edema at prescription and with a higher “highest oral corticosteroid dose prescribed in the year before ISD prescription”. GTR10 was higher if cyclosporine was prescribed (compared to other ISDs), and if

Alejandro Gómez-Gómez, Alfredo Madrid-García, and Lara Borrego-Sanz share first authorship.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s40123-022-00587-8>.

A. Gómez-Gómez
School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Plaza Ramón y Cajal, s/n, 28040 Madrid, Spain

A. Gómez-Gómez
Rheumatology Department, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Passeig de la Vall d’Hebron 119, 08035 Barcelona, Spain

A. Madrid-García · L. Rodríguez-Rodríguez (✉)
Musculoskeletal Pathology Group, Rheumatology Department, Health Research Institute (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, c\ Prof. Martín Lagos, s/n, 28040 Madrid, Spain
e-mail: lrrodriguez@salud.madrid.org

L. Borrego-Sanz · P. Arriola-Villalobos ·
J. M. Benítez del Castillo · R. Mendez-Fernandez ·
D. Díaz-Valle
Ophthalmology Department and Health Research Institute (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Calle Prof. Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, Spain

P. Álvarez-Hernández · I. Pérez-Sancristobal ·
E. Pato-Cour
Rheumatology Department and Health Research Institute (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Calle Prof. Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, Spain

a higher number of ISDs had been previously prescribed. GTR5 hazard was lower for patients with posterior uveitis or if the ISDs were prescribed before 2008, and higher if periocular corticosteroids had been administered before ISD prescription, or if the duration of the posterior segment activity was shorter.

Conclusions: Factors associated with GTR to ISDs may help to identify patients with NIUs who could benefit from a thorough follow-up.

Keywords: Uveitis; Immunosuppressive drugs; Response to therapy

Key Summary Points

Why carry out this study?

Factors associated with good therapeutic response to immunosuppressive treatments are crucial to prevent permanent ocular damage and visual loss in patients with uveitis.

This study was specifically designed to identify whether different factors may affect the response rate to immunosuppressive drugs in patients with non-infectious uveitis in real clinical practice.

What was learned from the study?

Good therapeutic response was positively associated with the use of cyclosporine, the higher number of ISDs previously prescribed, and the use of periocular corticosteroids, and negatively associated with the higher corticosteroid dose used and with the presence of posterior uveitis and macular edema.

The identification of these associations may help to identify patients with NIUs who could benefit from a thorough follow-up in real clinical practice.

INTRODUCTION

Non-infectious uveitides (NIUs) encompass a varied group of immune-mediated diseases affecting the uvea and adjacent tissues [1]. These conditions, especially those affecting the posterior segment of the eye, may lead to visual impairment and even blindness, thus severely impacting patients' quality of life [2] and entailing a high economic burden [3–5]. They can occur as isolated conditions or as manifestations of an underlying systemic disease including rheumatic conditions in a significant number of patients [6]. Corticosteroids are still the cornerstone of treatment for patients with these types of uveitides mainly in the acute phase of the disease [7]. Corticosteroids for patients with NIU can be administered orally but also topically, as peribulbar or intravitreal injections or as sustained-release implants [7]. However, some patients may be corticosteroid resistant and/or develop well-known ocular and systemic side effects caused by the prolonged use of these medications, mainly when prescribed orally [8, 9]. In those cases, patients will require long-term immunosuppressant drugs (ISDs) for the control of the ongoing immune dysregulation and for the prevention of complications, as well as for their steroid-sparing effect [10] when safe long-term doses of oral corticosteroids are not sufficient to control inflammatory activity. Furthermore, in some conditions, oral corticosteroids at these safe long-term doses are most likely to be ineffective and will require the use of ISDs as part of the initial treatment [11, 12].

Currently, adalimumab and cyclosporine are the only ISDs with regulatory approval for their prescription in NIUs in the European Union, the former supported by high-quality clinical trials [13]. Nevertheless, different ISDs have proven to be effective for the treatment and control of inflammatory ocular activity [14–17]. Furthermore, the treatment options for patients with NIU have been increasing in the last few years [18, 19]. As an example, monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha (TNF α) inhibitors such as adalimumab or infliximab have proven their effectiveness over the long term in severe

and refractory cases with an excellent drug retention rate [20, 21].

Nevertheless, the analysis of factors associated with therapeutic response is scarce. Therefore, once the decision to prescribe an ISD to a patient with NIU is taken, the evidence to identify which patients are more likely to achieve inactivity is scarce [3]. For this purpose, identifying factors associated with therapeutic response in subjects with NIUs is an essential step and the objective of the present study [22].

METHODS

Design and Setting

We carried out a longitudinal retrospective cohort study, with subjects collected from the Hospital Clínico San Carlos (HCSC) Uveitis Clinic (Madrid; tertiary care center). HCSC Ethics Review Board approval was obtained (internal code 19/338-E) as a retrospective study and a waiver of informed consent was obtained for use of de-identified clinical records. Furthermore, the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Patients

Patients were included in the study from January 1992 (the establishment of the uveitis clinic) until December 2016 and followed up until December 2017. We used the following inclusion criteria to select the patients: (a) attending or having attended the HCSC uveitis clinic; (b) clinically diagnosed with any NIU, based on an expert ophthalmological examination; (c) treated with at least one ISD [cyclosporine A (CYA), methotrexate (MTX), azathioprine (AZA), and biological therapies] as a result of the NIU activity; (d) with an ocular exploration registered in the clinical records at the ISD prescription; (e) with active ocular inflammatory manifestations at ISD prescription; (f) with a follow-up in our clinic of at least 12 months and at least two follow-up visits after the ISD prescription.

We excluded from the study those patients (a) diagnosed with scleritis, episcleritis, pemphigoid, or optic neuritis; or (b) diagnosed with a neoplastic or active infectious disease (e.g., tuberculosis, histoplasmosis) at any time during follow-up. In addition, we also excluded treatment episodes (a) when the ISD was prescribed at another uveitis clinic; (b) when the ISD was prescribed because of extraocular manifestations of a systemic disease associated with the NIU; and (c) when the ISD was prescribed in the setting of a clinical trial or a specific treatment protocol.

Clinical records for the patients that were selected following the aforementioned inclusion and exclusion criteria were reviewed, and demographic and clinical data of relevance for the analyses were extracted.

Variables

There were two main outcomes of our study. Firstly, the achievement of a good therapeutic response with ≤ 10 mg/day of oral prednisone or equivalent (GTR10), which was defined as (a) a complete suppression of the ocular inflammatory manifestations (all of the following: $\leq 0.5+$ cells in the anterior chamber, $\leq 0.5+$ vitreous haze, no active chorioretinal lesions, no active retinal vascular lesions, and no uveitic macular edema); AND (b) treatment with ≤ 10 mg/day of oral prednisone or equivalent, and ≤ 2 drops/day of prednisolone acetate or equivalent; AND (c) no ISD withdrawal related to an adverse event, patient or physician decision; AND (d) the absence of ocular inflammation and the prednisone dose had been documented in at least two consecutive visits to the clinic, at least 28 days apart.

Secondly, the achievement of a good therapeutic response with ≤ 5 mg/day of oral prednisone or equivalent (GTR5), which was defined in the same way as GTR10, except for requirement (b), defined instead as treatment with ≤ 5 mg/day of oral prednisone or equivalent.

Several independent variables were analyzed as potential risk factors for the main outcomes, including demographic and clinical variables,

and treatment-related factors (see Supplementary Text, Appendix: Variables).

Statistical Analysis

Dichotomous and categorical variables were summarized using proportions. Continuous variables were summarized using the median and the first and third quartiles (Q1–Q3). Crude incidence rates and 95% confidence intervals (CI) of GTR10 and GTR5 were presented as the number of events per 100 patient-years and were estimated by dividing the number of events that occurred during follow-up by the number of person-years of exposure.

Kaplan–Meier cumulative incidence curves were estimated to account for the achievement of good therapeutic responses. Bivariable and multivariable Cox robust regression models were fitted to estimate the influence of demographic and disease-related variables on the hazard of achievement of a GTR10 and GTR5 [23–25]. Results from the Cox models were expressed as hazard ratios (HR) with corresponding 95% CIs. To verify if the proportional hazards assumption (PH) held for a variable of interest, the Schoenfeld residuals and the scaled Schoenfeld residuals were used [24]. If a variable or certain category of a categorical variable was non-proportional, an additional extended Cox model (including a time-varying interaction covariate factor-by-time, with time as a continuous variable) was estimated [26].

To handle the presence of missing data, the classification and regression trees algorithm from the mice R package was used, with the default setting and five imputations [27].

Analyses were performed using STATA v13 software (Stata Corp), and R statistical software version 3.3.2 [28]. Further details can be found in the Supplementary Text, Appendix: Methods.

RESULTS

Patients' Characteristics

Clinical records from 174 patients diagnosed with uveitis and prescribed with ISDs were

reviewed. After the inclusion and exclusion criteria were applied, 100 treatment episodes belonging to 73 patients were selected and analyzed (Fig. 1). Table 1 shows the demographic and disease-related characteristics of the patients analyzed in this study. Table 2 shows the main baseline treatment-related and clinical characteristics of the worst affected eye at the time of ISD prescription included in the analysis. Baseline characteristics were those at the beginning of the follow-up of each treatment episode, which is the time at ISD prescription. A complete description of the treatment-related and clinical characteristics at baseline is presented in Supplementary Table S1.

After each ISD prescription (treatment episode) and based on the time of follow-up

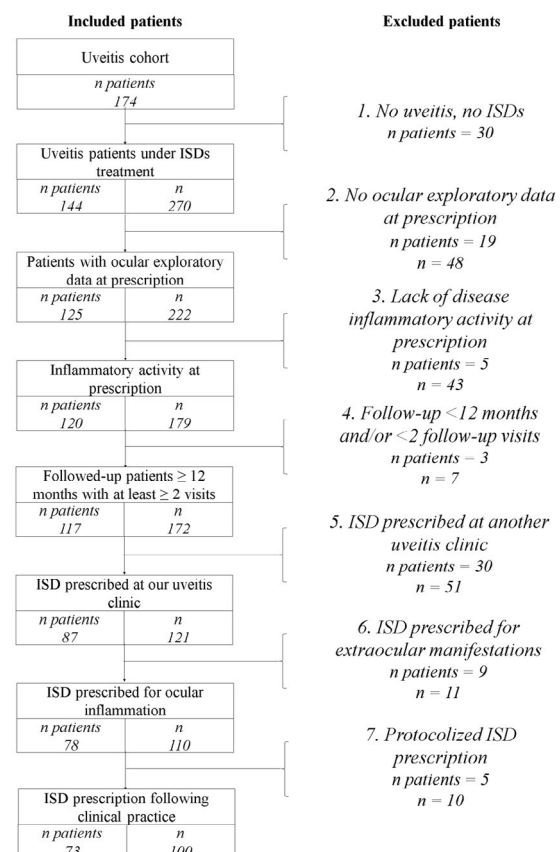


Fig. 1 Flowchart of patients included in a study to assess clinical response to immunosuppressive drugs in patients with noninfectious uveitis

Table 1 Demographic and disease-related characteristics of patients with uveitis and at least one immunosuppressive drug prescription analyzed in this study

Variable	<i>n</i> = 73
Women, <i>n</i> (%)	42 (57.53)
Age at first visit, median (IQR)	33.76 (24.83–47.08)
Year of first visit, <i>n</i> (%)	
> 2008	33 (45.21)
> 2000 & < 2008	23 (31.51)
< 2000	17 (23.29)
Spaniard, <i>n</i> (%)	65 (89.04)
Transferred from another uveitis clinic, <i>n</i> (%)	26 (35.62)
Unilateral, <i>n</i> (%)	9 (12.33)
Location, <i>n</i> (%)	
Anterior	4 (5.48)
Intermediate	15 (20.55)
Posterior	22 (30.14)
Panuveitis	32 (43.84)
Uveitis pattern, <i>n</i> (%)	
Acute bilateral anterior uveitis	2 (2.74)
Anterior chronic uveitis	2 (2.74)
Bilateral chorioretinitis	12 (16.44)
Retinal vasculitis	12 (16.44)
Intermediate uveitis	15 (20.55)
Panuveitis with chorioretinitis	11 (15.07)
Panuveitis with retinal vasculitis	16 (21.92)
Panuveitis with exudative retinal detachment	3 (4.11)
Diagnosis, <i>n</i> (%)	
Chorioretinitis	14 (19.18)
Behçet's disease	8 (10.96)
Multiple sclerosis	3 (4.11)
Idiopathic panuveitis	16 (21.92)
Idiopathic intermediate uveitis	11 (15.07)

Table 1 continued

Variable	<i>n</i> = 73
Idiopathic retinal vasculitis	9 (12.33)
Sarcoidosis	2 (2.74)
Others	10 (13.70)
Systemic disease, <i>n</i> (%)	
No associated disease	56 (76.71)
Spondyloarthropathy	1 (1.37)
Multiple sclerosis	3 (4.11)
Behçet's disease	8 (10.96)
Sarcoidosis	2 (2.74)
Psoriasis	1 (1.37)
Crohn's disease	1 (1.37)
Whipple disease	1 (1.37)
Age when the first ISD was prescribed, median (IQR)	36.77 (25.83–48.84)
Year when the first ISD was prescribed, <i>n</i> (%)	
> 2008	38 (52.05)
> 2000 & < 2008	22 (30.14)
< 2000	13 (17.81)
Elapsed time from first visit to first ISDs, <i>n</i> (%)	
> 1 year	25 (34.25)
2–12 months	27 (36.99)
First month	9 (12.33)
Before first visit in our clinic and/or first visit	12 (16.44)

IQR interquartile range, *ISD* immunosuppressive drug

definition and the main outcome variable analyzed, the median (Q1–Q3) follow-up time was 0.32 years (0.13–0.75), ranging from 0.03 to 1.00 for GTR10, and 0.36 years (0.17–0.90), ranging from 0.03 to 1.00 for GTR5. During this period, in 44 (44%) and 41 (41%) of these 100 episodes, the GTR10 and GTR5 were achieved after a median (Q1–Q3) follow-up time of 0.19 years (0.11–0.36) and 0.25 years

Table 2 Main baseline treatment-related and clinical characteristics of the worst affected eye of patients with uveitis at the time of the immunosuppressive drug prescriptions analyzed in this study

Variable	<i>n</i> = 100
Age at ISD prescription, median (IQR)	34.92 (24.80–47.54)
Year at ISD prescription, <i>n</i> (%)	
> 2008	61 (61.00)
> 2000 & < 2008	28 (28.00)
< 2000	11 (11.00)
Time from first visit to ISD prescription (in years), median (IQR)	1.03 (0.23–2.65)
Prescribed ISD, <i>n</i> (%)	
Adalimumab	9 (9.00)
Azathioprine	16 (16.00)
Azathioprine + cyclosporine	1 (1.00)
Cyclosporine	43 (43.00)
Cyclosporine + infliximab	1 (1.00)
Golimumab	1 (1.00)
Infliximab	1 (1.00)
Methotrexate + infliximab	2 (2.00)
Methotrexate	22 (22.00)
Tocilizumab	4 (4.00)
Number of previously prescribed ISDs, <i>n</i> (%)	
0	59 (59.00)
1	22 (22.00)
2	11 (11.00)
≥ 3	8 (8.00)
ISD prescribed in combination with other(s), <i>n</i> (%)	32 (32.00)
ISD use in the previous year before prescription, <i>n</i> (%)	39 (39.00)
Periocular corticosteroids use during last 3 months, <i>n</i> (%)	23 (23.00)
Oral corticosteroids dosage at prescription, median (IQR)	20.00 (7.50–40.00)

Table 2 continued

Variable	<i>n</i> = 100
Highest oral corticosteroid dose prescribed in the previous year, median (IQR)	22.50 (0.00–50.00)
Best corrected visual acuity, median (IQR)	0.90 (0.60–1.00)
Cells in anterior chamber, <i>n</i> (%)	
No	52 (52.00)
0.5+	11 (11.00)
1+	18 (18.00)
2+	9 (9.00)
≥ 3+	10 (10.00)
Ocular hypertension, <i>n</i> (%) ^a	9 (10.34)
Cataracts, <i>n</i> (%) ^b	
No	62 (63.92)
Yes/intraocular lense	17 (17.53)/18 (18.56)
Vitreous haze, <i>n</i> (%) ^c	
No	52 (52.53)
0.5+	6 (6.06)
1+	13 (13.13)
2+	19 (19.19)
≥ 3+	8 (9.09)
Snowballs, <i>n</i> (%) ^c	8 (8.08)
Snowbanks, <i>n</i> (%) ^d	6 (6.12)
Vasculitis, <i>n</i> (%) ^e	
No	62 (62.63)
Posterior pole	7 (7.07)
Peripheral	30 (30.30)
Cystoid macular edema, <i>n</i> (%) ^c	47 (47.47)
Chorioretinal lesions, <i>n</i> (%) ^e	
No	51 (51.52)
Non-active chronic lesions	30 (30.30)

Table 2 continued

Variable	<i>n</i> = 100
Active lesions	18 (18.18)
Papillitis, <i>n</i> (%) ^c	8 (8.08)
Exudative retinal detachment, <i>n</i> (%) ^d	2 (2.04)

IQR interquartile range, *ISDs* immunosuppressive drugs

^aMissing data from 13 episodes of immunosuppressive drug prescription

^bMissing data from 3 episodes of immunosuppressive drug prescription

^cMissing data from 1 episode of immunosuppressive drug prescription

^dMissing data from 2 episodes of immunosuppressive drug prescription. All corticosteroid doses are expressed in equivalent mg of prednisone

(0.15–0.38), respectively. The crude incident rates [95% CI] per 100 patient-years of GTR10 and GTR5 were 102.02 [75.92–137.09] episodes and 87.93 [64.75–119.42] episodes, respectively (Fig. 2), with a median [95% CI] survival time of 0.67 (0.36–1.03) years and 0.77 [0.48–1.15] years, respectively.

Influence of Demographic, Clinical, and Disease-Related Variables in Good Therapeutic Responses to ISDs

Clinical characteristics of the worst affected eye at the time of ISD prescription after imputing missing data are presented in Supplementary Table S2. As a result of their low prevalence, some dichotomous variables were excluded from the analysis, while other categorical variables had their categories restructured. Supplementary Table S3 presents the demographic, disease-related, and clinical-related characteristics of the worst affected eye at the time of the ISD prescription that was finally analyzed.

Results from the bivariate Cox PH regression models are shown in Supplementary Table S4. Several variables showed an association with the hazard of achieving both GTR10 and GTR5 ($p < 0.2$) while fulfilling the PH assumption. In addition, a few variables that violated the PH

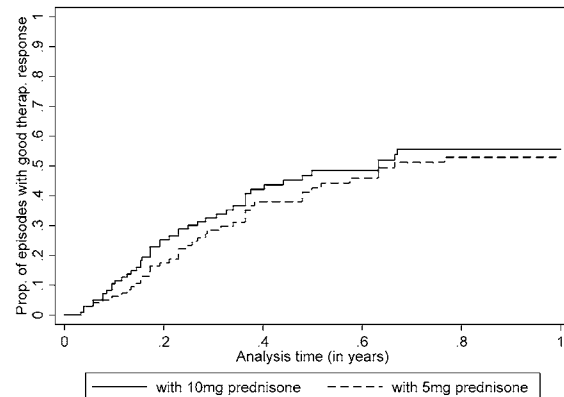


Fig. 2 Kaplan–Meier failure curves representing good therapeutic response with 10 or 5 mg/day of oral prednisone or equivalent, following immunosuppressive drug prescription in patients with noninfectious uveitis

assumption showed a significant factor-by-time interaction (Supplementary Table S5).

For the multivariable analysis of GTR10 and GTR5, we first assessed the independence of effects of those clinically related variables (further details can be found in the Supplementary Text, Appendix: Multivariable models generation; Supplementary Tables S6 and S7; and Supplementary Figs. S1 and S2). Different models were fitted for demographic variables, clinical-related variables, ISD-related variables, other treatment-related variables, and clinical characteristics of the worst affected eye-related variables. The variables that remained statistically significant were included in a multivariable model. Different combinations of these variables were tested and the final multivariable models used for GTR10 and GTR5 with the lowest Akaike information criterion (AIC) are shown in Table 3. Two variables (highest oral corticosteroid dosage in the previous year and presence of macular edema) were associated with a lower hazard of achieving both outcomes, with very similar effect sizes. In addition, other variables showed an independent association with either GTR10 or GTR5. For the former, CYA prescription and a higher number of ISDs prescribed before the episode analyzed were associated with a higher hazard of GTR10. Furthermore, for the second ISD prescribed, there was a negative (HR < 1) and significant

Table 3 Final multivariable Cox robust regression to analyze the independent association between variables and the achievement of a good therapeutic response with 10 mg/day or 5 mg/day of oral prednisone or equivalent after immunosuppressive drug prescription, in subjects with non-infectious uveitis

Variable	GTR10			GTR5		
	HR (95% CI)	<i>p</i> value	<i>p</i> value ^a	HR (95% CI)	<i>p</i> value	<i>p</i> value ^a
Year at ISD prescription (< 2008)	NA	NA	NA	0.47 (0.23–0.96)	0.039	0.017
Year at ISD prescription × time	NA	NA	NA	5.13 (0.46–57.47)	0.19	–
Posterior uveitis	NA	NA	NA	0.25 (0.09–0.76)	0.014	0.021
Posterior uveitis × time	NA	NA	NA	245.91 (17.15–3526.60)	5.10×10^{-5}	–
Cyclosporine prescription	2.04 (1.14–3.67)	0.017	0.56	NA	NA	NA
Number of previous ISDs						
0	Ref	–	–			
1	12.61 (2.07–76.73)	5.9×10^{-3}	0.001	NA	NA	NA
≥ 2	3.54 (1.55–8.05)	2.6×10^{-3}	0.56	NA	NA	NA
1 previous ISD × time	0.01 (0.001–1.00)	0.005	–	NA	NA	NA
Periocular corticosteroids use during last 3 months	NA	NA	NA	4.58 (1.27–16.55)	0.020	2.00×10^{-4}
Periocular corticosteroids × time	NA	NA	NA	0.02 (1.80×10^{-3} –0.21)	1.30×10^{-3}	–
Highest oral corticosteroids dosage (mg) in the previous year	0.98 (0.97–0.99)	0.013	0.83	0.99 (0.97–0.99)	0.046	0.60
Macular edema	0.14 (0.04–0.45)	9.3×10^{-3}	0.001	0.15 (0.06–0.42)	2.70×10^{-4}	0.024
Macular edema × time	14.20 (1.55–103.10)	0.019	–	3.86 (0.19–77.15)	0.38	–
Posterior activity duration, <i>n</i> (%)						

Table 3 continued

Variable	GTR10			GTR5		
	HR (95% CI)	<i>p</i> value	<i>p</i> value ^a	HR (95% CI)	<i>p</i> value	<i>p</i> value ^a
No activity				Ref	–	–
1–6 months	NA	NA	NA	15.79 (3.53–70.62)	3.10×10^{-4}	7.00×10^{-4}
6–12 months	NA	NA	NA	2.92 (0.57–14.90)	0.20	0.067
No follow-up	NA	NA	NA	6.89 (1.80–26.38)	4.80×10^{-3}	7.10×10^{-3}
1–6 months × time	NA	NA	NA	4.39×10^{-3} (1.78×10^{-4} –0.11)	9.10×10^{-4}	–
No follow-up × time	NA	NA	NA	3.88 (9.67×10^{-3} –1558.22)	0.66	–

CI confidence interval, GTR5 good therapeutic response with 5 mg/day of prednisone, GTR10 good therapeutic response with 10 mg/day of prednisone, HR hazard ratio, Ref reference category

^aSchoenfeld test *p* value

interaction with time, meaning that its higher hazard diminished during follow-up. The opposite interaction (HR > 1) was observed for the presence of macular edema, and therefore its lower hazard increased with time.

For GTR5, those treatment episodes initiated before 2008 were associated with a lower hazard of GTR5. Posterior uveitis was also associated with a lower hazard of response, although this hazard greatly increased with time (significant interaction with time, HR > 1). The opposite effect was observed for the use of periocular corticosteroids during the 3 months before ISD prescription: they increased the hazard of GTR5, but it decreased with time (significant interaction with time, HR < 1). Finally, the duration of the activity in the posterior pole was also independently associated with GTR5: compared to those without activity in the previous year, those patients with a shorter duration of posterior pole activity (< 6 months of registered activity) had a higher hazard of GTR5, although it diminished with time (significant interaction with time, HR < 1). On the other hand, those with no follow-up duration before the ISD prescription also showed a higher hazard of good response.

DISCUSSION

In this longitudinal retrospective cohort study, we have reported, in patients with NIUs, the incidence rates of achieving ocular inactivity in response to ISDs with two doses of oral corticosteroids. Furthermore, we have identified several demographic, clinical, and disease-related variables independently associated with these outcomes. Although several studies have described the rates of ISD response in adults [14–17, 29–45] and pediatric patients with uveitis [46–52], the effect of different variables on the response rate has not been studied in the majority of them. Among those evaluating this topic, the variables associated with treatment response were studied mostly for patients with Behçet disease (BD)-related uveitis [53, 54]. In one study, duration of uveitis was found to be associated with a poor visual prognosis and with long-term structural complications, the latter also related to the presence of HLA-B51 and panuveitis. Another study found that disease activity levels at the start of treatment predicted the duration of response to monoclonal TNF antagonists. Two studies evaluated also the retention rate of anti-TNF for the treatment of BD-related uveitis. Adalimumab [20] and infliximab [21] showed excellent retention rates

up to 4 years (63.5%) and 10 years (47.11%), respectively, and these rates were not affected by the concomitant use of ISDs. In addition, negative prognostic factors for BD uveitis did not have any effect on ADA efficacy.

In our study, for the definition of good therapeutic response, we used two different oral corticosteroid dosage thresholds (GTR5 and GTR10), already used in other studies [31, 32]. Tapering corticosteroids until discontinuation, although desirable, is not always possible, and low doses are often required to prevent relapses [55]. However, our knowledge about long-term adverse effects of corticosteroids has improved and, consequently, doses that in the past were deemed safe (5–10 mg/day of prednisone or equivalent) are now known to be related to long-term undesirable adverse events [56], and therefore avoided in favor of even lower doses. Considering that our cohort has included patients since the early 1990s, the use of both thresholds reflects better the evolution of the real clinical practice. Nevertheless, the number of patients achieving GTR10 and GTR5 was similar, as only three patients achieved GTR10 but not GTR5 during the follow-up time.

The reported rates of clinical response to ISDs are widely variable among published studies, ranging from 24.9% for anterior uveitis [31] to 84.6% for NIUs, regardless of the locations [37] at 12 months. We must bear in mind the significant heterogeneity of clinical response definitions and populations of patients studied. As an example, some studies used composite scores to evaluate responses [29, 30] while others used the equivalent terms of inactivity recorded in the clinical records [31, 35, 36]. Therefore, although our response rate is consistent with those reported, comparisons must be interpreted cautiously.

In addition, we have identified several factors independently associated with GTR, two of them being associated with the two definitions used: highest systemic corticosteroid dose prescribed during the year before ISD prescription, and presence of macular edema. Regarding the former, higher corticosteroid doses are usually prescribed for patients with severe and even sight-threatening uveitis for the fastest control of inflammation [55]. The higher dose

prescribed could also be related to a delay in the onset of ISD therapy. According to the literature, an early introduction of an aggressive ISD treatment, using proper doses and combination therapies when needed, is recommended for the reduction of relapses and ocular complications due to inflammation and to corticosteroids use, owing to its significant steroid-sparing effect [12, 57, 58]. Therefore, although the partial efficacy of the ISD or the delay of its indication may seem more related to the corticosteroid-accumulated dose (that showed a lack of association in our study with both outcomes) than to the highest corticosteroid dose prescribed the year before the ISD prescription, a possible association must be considered when interpreting our results. Furthermore, locoregional steroid injections or implants have also shown a corticosteroid-sparing effect [7]. Twelve dexamethasone implants were administered to five patients during the ISD treatment episodes. Among those, one of them had received one more ocular injection of dexamethasone implant the year before the beginning of their follow-up. In three other patients, a dexamethasone intravitreal implant was administered during the year before the follow-up, but not during the follow-up. No intravitreal corticosteroid injections were recorded among the patients included. While periocular corticosteroids use during last 3 months was positively related to GTR5, sustained release corticosteroid implants could not be included for the analysis because of their low number among the patients included, and therefore no effect on GTR could be evaluated. Nevertheless, a potential role in GTR should not be disregarded.

Regarding macular edema, its association with a lower hazard of ISD response in our study is consistent with previous reports, and it might require more time than other ocular inflammatory manifestations to be controlled, therefore hampering the achievement of GTR. Supporting this observation, we found that the hazard of GTR increased during follow-up. After reviewing previous studies, its association with ISD response was not assessed.

Among other variables associated with response, the previous use of other ISDs also showed an independent association: the higher

the number of ISDs previously prescribed, the higher hazard of achieving GTR10. This variable might be also related to more recalcitrant uveitis. This matter has been analyzed in other studies, with conflicting results. One study observed that the previous use of T cell inhibitors (such as CYA), but not other categories of ISDs, in patients treated with MTX (64.1% uveitis) was associated with a higher likelihood of therapeutic response [35]. In other studies, the previous use of other antimetabolites in patients treated with AZA (63% uveitis) [31] and the previous use of alkylating agents in patients treated with (mycophenolate mofetil) MMF (72% uveitis) [36] were associated with a lower likelihood of treatment success. However, the previous use of alkylating agents before AZA or the previous use of antimetabolites before MMF did not affect the therapeutic response to AZA or MMF, respectively. Finally, in another study of patients treated with MMF [38], the corticosteroid-sparing success was less likely if they had previously used other ISDs, regardless of the category. On the basis of these heterogeneous reports, we could hypothesize that each particular patient is prone to different degrees of response to the different ISDs available, probably depending on the subject's intrinsic characteristics. However, the use of other drugs that do not result in a satisfactory therapeutic response, in addition to delaying the achievement of a GTR, may also modulate the effect of the next prescribed drug, increasing or decreasing its chances of inducing a good response. Nevertheless, structural and irreversible ocular damage may develop until inflammatory control is achieved, and therefore an early control of inflammation should be still a mandatory objective.

There are some limitations in our study, some of them already pointed out. We have performed a retrospective study in which data was retrieved from patients who attended a single center for 27 years. This study design allows us to evaluate a time length otherwise very difficult to reach for a prospective study, but, as a well-known limitation of retrospective studies, indications for ISD treatment prescription and overall patient management were conducted in real-life clinical practice by

ophthalmologists and rheumatologists not following a standardized protocol. In addition, as a result of this follow-up extension, some of the data may reflect a clinical practice that has changed with time as more therapeutic options have arisen. As an example, we related the presence of macular edema with a lower GTR, but we have to take into account that we included a few patients treated with tocilizumab, whose efficacy in this condition has been previously described [59]. All these facts may cause heterogeneity, but we want to point out that clinical care was provided by physicians with an extensive experience in the management of intraocular inflammation.

In addition, although other studies, such as the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases study [31, 33, 35], have produced high-quality evidence regarding the effectiveness of ISDs in real-life clinical practice, they did not carry out a thorough analysis of factors that may affect the clinical response to these drugs. Furthermore, these studies were often designed to analyze the effect of particular therapies given alone. In our study, we have systematically analyzed the effect of several variables related to demographic, disease, and treatment characteristics on the therapeutic response to ISDs, not only prescribed in monotherapy but also in combination. To our knowledge, no other study has followed this approach.

Another potential limitation for the generalization of our findings may be the characteristics of our cohort, which was composed of adults and Caucasian patients, and thus our observations should be interpreted with caution when applied to pediatric patients or non-Caucasian patients. As the number of patients achieving GTR10 but not achieving GTR5 is small, it is not possible to extract strong conclusions after comparing the factors differently associated with one or other GTR definition. Nevertheless, they seem to point in a similar direction and no contradictory results have been found. Finally, as different ISDs were analyzed, comparisons between doses and routes of administration could not be performed. Few studies have evaluated this topic. For cyclophosphamide, high dosages (100–150 mg/day) were associated with significantly

greater success in controlling inflammation than lower doses (≤ 75 mg), with no differences between routes of administration [32].

We also want to point out that in our study most of the treatment episodes were prescribed in monotherapy (71%), although a considerable number of patients were reported as non-anterior uveitis and thus could be considered severe cases (94.5%). The number of combinations between synthetic ISDs such as methotrexate or azathioprine, or their combination with biologic ISDs such as anti-TNF α might seem proportionally low (32% of treatment courses). We consider that this observation could be related to the fact that combined therapy is not often used as the initial treatment of patients with NIU in clinical practice (in our cohort, only three patients were initially prescribed with two ISDs in combination). Most episodes of combined therapy are related to the addition of a second ISD, usually when only an incomplete therapeutic response is achieved. Thus, the majority of the combined treatment episodes included in our study were preceded by a monotherapy course. In addition, as commented before, we included cases treated several years ago, before the introduction of anti-TNFs in the therapeutic arsenal of these conditions. Grouping the episodes by the year of treatment onset in quartiles, we observed that the more recent the episode, the higher likelihood of being combination therapy (1991–2004, 20%; 2004–2009, 24%; 2009–2013, 36%; and 2013–2016, 48%). Furthermore, the percentage of episodes of combined therapy using biologics increased from 0% in the first quartile, to 66% in the second and third, to 92% in the fourth quartile. Considering that the last episodes analyzed in this work started in 2016, this could explain the low percentage of episodes in combination therapy.

CONCLUSION

Several variables associated with therapeutic response to ISDs in patients with NIU have been identified. This approach may lead to better timing and accuracy in ISD prescription, therefore achieving a faster and complete

suppression of inflammation and minimizing potential complications derived from the necessity of dose adjustments or treatment modification [22]. Further studies are required to demonstrate if those patients with risk factors for a more difficult inflammatory control may require a more intensive immunosuppressive therapy early in the disease course to prevent the development of chronic and irreversible ocular damage.

ACKNOWLEDGEMENTS

Funding. This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Health, Madrid, Spain [ICI19/00020; PI20/01221; RD21/002/0001]. The sponsor or funding organization had no role in the design or conduct of this research. The journal's Rapid Service Fee was funded by the institution employing the senior author of the manuscript (Fundación Biomédica del Hospital Clínico San Carlos).

Author Contributions. Conceptualization: Alejandro Gómez-Gómez, Esperanza Pato-Cour, and Luis Rodríguez-Rodríguez; Methodology: Luis Rodríguez-Rodríguez; Data curation: Alejandro Gómez-Gómez, Alfredo Madrid-García, Lara Borrego-Sanz; Data acquisition: Alejandro Gómez-Gómez, Lara Borrego-Sanz, Pedro Arriola-Villalobos, José Manuel Benítez del Castillo, Rosalía Mendez-Fernandez, Esperanza Pato-Cour, David Díaz-Valle; Formal analysis: Alejandro Gómez-Gómez, Alfredo Madrid-García, Luis Rodríguez-Rodríguez; Data Interpretation: Alejandro Gómez-Gómez, Lara Borrego-Sanz, Pedro Arriola-Villalobos, José Manuel Benítez del Castillo, Rosalía Mendez-Fernandez, Esperanza Pato-Cour, David Díaz-Valle, Inés Pérez-Sancristobal, Paula Álvarez-Hernández; Writing—original draft preparation: Alejandro Gómez-Gómez, Alfredo Madrid-García, Luis Rodríguez-Rodríguez; Writing—review and editing: Lara Borrego-Sanz, Pedro Arriola-Villalobos, José Manuel Benítez del Castillo, Rosalía Mendez-Fernandez, Esperanza Pato-Cour, David Díaz-Valle, Inés Pérez-Sancristobal, Paula Álvarez-Hernández.

Disclosures. Alejandro Gómez-Gómez, Alfredo Madrid-García, Lara Borrego-Sanz, Paula Álvarez-Hernández, Pedro Arriola-Villalobos, Inés Pérez-Sancristobal, José Manuel Benítez del Castillo, Rosalía Mendez-Fernandez, Esperanza Pato-Cour, David Díaz-Valle and Luis Rodríguez-Rodríguez declare that they have no competing interests.

Compliance with Ethics Guidelines. Hospital Clínico San Carlos Ethics Review Board approval was obtained (internal code 19/338-E) as a retrospective study and a waiver of informed consent was obtained for use of de-identified clinical records. The study was performed in accordance with the Helsinki Declaration of 1964, and its later amendments.

Data Availability. The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Open Access. This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERENCES

- Bañares A, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, et al. Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. *Arthritis Rheum.* 1997;40(2):358–70.
- Fabiani C, Vitale A, Orlando I, et al. Impact of uveitis on quality of life: a prospective study from a tertiary referral rheumatology-ophthalmology collaborative uveitis center in Italy. *Isr Med Assoc J.* 2017;19(8):478–83.
- Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol.* 1990;14(5–6):303–8.
- Thorne JE, Skup M, Tundia N, et al. Direct and indirect resource use, healthcare costs and work force absence in patients with non-infectious intermediate, posterior or panuveitis. *Acta Ophthalmol.* 2016. <https://doi.org/10.1111/aos.12987>.
- Abásolo L, Prieto-García Á, Díaz-Valle D, et al. Influence of baseline demographic and clinical characteristics in the visual outcome of intermediate uveitis: a survival analysis. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(12):1651–5.
- Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23(5):705–17.
- Foster CS, Kothari S, Anesi SD, et al. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Surv Ophthalmol.* 2016;61(1):1–17.
- Hwang YG, Saag K. The safety of low-dose glucocorticoids in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(5 Suppl 68):S104–12.
- Duru N, van der Goes MC, Jacobs JWG, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1905–13.
- Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, et al. Guidance on noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy in noninfectious uveitis. *Ophthalmology.* 2018;125(5):757–73.
- Jabs DA. Immunosuppression for the uveitides. *Ophthalmology.* 2018;125(2):193–202.
- Gaggiano C, Sota J, Gentileschi S, et al. The current status of biological treatment for uveitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(8):787–811.
- Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med.* 2016;375(10):932–43.
- Ming S, Xie K, He H, Li Y, Lei B. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious

- uveítis: a meta-analysis and systematic review. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:2005–16.
15. Rathinam SR, Babu M, Thundikandy R, et al. A randomized clinical trial comparing methotrexate and mycophenolate mofetil for noninfectious uveitis. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1863–70.
 16. Galor A, Jabs DA, Leder HA, et al. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *Ophthalmology.* 2008;115(10):1826–32.
 17. Saadoun D, Wechsler B, Terrada C, et al. Azathioprine in severe uveitis of Behçet's disease. *Arthritis Care Res.* 2010;62(12):1733–8.
 18. Gómez-Gómez A, Loza E, Rosario MP, et al. Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with anterior uveitis: a systematic literature review. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(42):e8045.
 19. Gómez-Gómez A, Loza E, Rosario MP, et al. Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with non-infectious intermediate and posterior uveitis, panuveitis and macular edema: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(6):1299–306.
 20. Fabiani C, Sota J, Vitale A, et al. Cumulative retention rate of adalimumab in patients with Behçet's disease-related uveitis: a four-year follow-up study. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(5):637–41.
 21. Fabiani C, Sota J, Vitale A, et al. Ten-year retention rate of infliximab in patients with Behçet's disease-related uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(1):34–9.
 22. Gómez-Gómez A, García-González J, Peiteado D, et al. Inflammatory relapses after immunosuppressive drug discontinuation in uveitis patients: a survival analysis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(2):376–87.
 23. Concato J, Peduzzi P, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards analysis I. Background, goals, and general strategy. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(12):1495–501.
 24. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(12):1503–10.
 25. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373–9.
 26. Bellera CA, MacGrogan G, Debled M, de Lara CT, Brouste V, Mathoulin-Pélessier S. Variables with time-varying effects and the Cox model: some statistical concepts illustrated with a prognostic factor study in breast cancer. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10(1):20.
 27. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw.* 2011;45(3):1–67. <https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03>.In.
 28. R Development Core Team. A Language and Environment for Statistical Computing. R Found Stat Comput 2020. <https://www.R-project.org>. Accessed 25 July 2022.
 29. Dobner BC, Max R, Becker MD, et al. A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(2):134–8.
 30. Suhler EB, Lowder CY, Goldstein DA, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicentre, open-label, prospective trial. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(4):481–6.
 31. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(4):500–509.e2.
 32. Pujari SS, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Cyclophosphamide for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology.* 2010;117(2):356–65.
 33. Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology.* 2010;117(3):576–84.
 34. Urzua CA, Velasquez V, Sabat P, Berger O, Ramirez S, Goecke A. Earlier immunomodulatory treatment is associated with better visual outcomes in a subset of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(6):e475–800.
 35. Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Methotrexate for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology.* 2009;116(11):2188–2198.e1.
 36. Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, et al. Mycophenolate mofetil for ocular inflammation. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(3):423–432.e2.
 37. Teoh SC, Hogan AC, Dick AD, Lee RWJ. Mycophenolate mofetil for the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(5):752–760.e3.
 38. Thorne JE, Jabs DA, Qazi FA, Nguyen QD, Kempen JH, Dunn JP. Mycophenolate mofetil therapy for inflammatory eye disease. *Ophthalmology.* 2005;112(8):1472–7.

39. Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, et al. Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology*. 2011;118(10):1916–26.
40. Lee SY, Chung WT, Jung WJ, Lee SW. Retrospective study on the effects of immunosuppressive therapy in uveitis associated with rheumatic diseases in Korea. *Rheumatol Int*. 2012;32(12):3903–8.
41. Santos-Gómez M, Calvo-Río V, Blanco R, et al. The effect of biologic therapy different from infliximab or adalimumab in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: results of a multicentre open-label study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(6 Suppl 102):S34–S40.
42. Lopez-Gonzalez R, Loza E, Jover JA, et al. Treatment of refractory posterior uveitis with infliximab: a 7-year follow-up study. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(1):58–62.
43. Díaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C, et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1575–81.
44. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Mankanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor α blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology*. 2004;111(2):352–6.
45. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of non-infectious uveitis. *Biologics*. 2014;8:67–81.
46. Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Calvo I, 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. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):668–75.
47. Tappeiner C, Mesquida M, Adán A, et al. Evidence for tocilizumab as a treatment option in refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43(12):2183–8.
48. Tynjala P, Kotaniemi K, Lindahl P, et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology*. 2007;47(3):339–44.
49. 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.
50. Kalinina Ayuso V, van de Winkel EL, Rothova A, de Boer JH. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(2):217–22.
51. Lerman MA, Burnham JM, Chang PY, et al. Response of pediatric uveitis to tumor necrosis factor- α inhibitors. *J Rheumatol*. 2013;40(8):1394–403.
52. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian registry. *J Rheumatol*. 2013;40(1):74–9.
53. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, et al. Predictors of sustained clinical response in patients with Behçet's disease-related uveitis treated with infliximab and adalimumab. *Clin Rheumatol*. 2018;37(6):1715–20.
54. Sota J, Cantarini L, Vitale A, et al. Long-term outcomes of Behçet's syndrome-related uveitis: a monocentric Italian experience. *Mediators Inflamm*. 2020;15(2020):1–8.
55. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):22.
56. del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis: glucocorticoid dose thresholds and increased mortality rates in RA. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):264–72.
57. Herbort CP, Abu El Asrar AM, Takeuchi M, et al. Catching the therapeutic window of opportunity in early initial-onset Vogt-Koyanagi-Harada uveitis can cure the disease. *Int Ophthalmol*. 2019;39(6):1419–25.
58. Airody A, Heath G, Lightman S, Gale R. Non-infectious uveitis: optimising the therapeutic response. *Drugs*. 2016;76(1):27–39.
59. Deuter CME, Zierhut M, Igney-Oertel A, et al. Tocilizumab in uveitic macular edema refractory to previous immunomodulatory treatment. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(2):215–20.

ARTÍCULO 2

Inflammatory Relapses after Immunosuppressive Drug Discontinuation in Uveitis Patients: a Survival Analysis

Recaídas inflamatorias tras suspensión de tratamiento inmunosupresor en pacientes con uveítis: un análisis de supervivencia

Autores: Alejandro Gómez-Gómez, Javier García-González, Diana Peiteado, Lara Borrego-Sanz, Pedro Arriola-Villalobos, Mar Esteban-Ortega, María Martín-López, María Ventura-Hidalgo, Eugenio Perez-Blazquez, Esperanza Pato, David Díaz-Valle, Santiago Muñoz-Fernández & Luis Rodríguez-Rodríguez.

Objetivo: estimar la tasa de incidencia e identificar los factores de riesgo asociados a las recaídas inflamatorias tras la suspensión de fármacos inmunomoduladores (IM) en pacientes con uveítis no infecciosa.

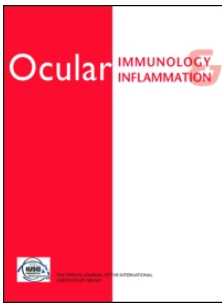
Materiales y métodos: estudio longitudinal retrospectivo con pacientes con uveítis no infecciosa de cuatro unidades de Uveítis de hospitales de la Comunidad de Madrid, tratados con al menos un IM y con al menos una suspensión del IM por mejoría de la enfermedad. La variable principal fue cualquier actividad inflamatoria anterior, intermedia o posterior nueva en un ojo previamente quiescente (recaída). Se consideró el tiempo de seguimiento desde la suspensión del IM por mejoría hasta el final del estudio. Se estimaron curvas de Kaplan-Meier de incidencia acumulada para las recaídas. Se llevaron a cabo modelos de regresión robusta de Cox para estimar la influencia de las variables en el riesgo de recaídas, y para verificar el modelo se utilizaron los residuos de Schoenfeld y los residuos de Schoenfeld escalados. Se estimó un modelo de Cox extendido para variables categóricas no proporcionales. La selección del modelo se basó en el Akaike Information Criteria (AIC).

Resultados: se incluyeron 32 pacientes con 34 episodios de suspensión del IM por mejoría de la enfermedad. El 56,3% fueron mujeres, y la media de edad en la primera visita fue de 33 años. El tiempo desde la primera visita hasta la prescripción del primer inmunomodulador fue de más de un año en el 34,4%, el primer mes en el 18,8% y antes de la primera visita en el 15,6%. El patrón más frecuente de uveítis fue PanU con vasculitis retiniana

(34,4%) seguido de UI (31,3%). El diagnóstico más frecuente fue PanU primaria (34,4%), seguido de UI primaria (28,1). El 28,1% de los pacientes presentaban una enfermedad sistémica asociada. La AV corregida del ojo más afectado fue $>0,4$ en el 89,7% de los pacientes, sin pacientes con $AV \leq 0,1$. El 48,4% de los pacientes fueron tratados con glucocorticoides tópicos, el 25,8% perioculares y el 56,3% orales a una dosis media equivalente de prednisona de 10 mg. Los IM más utilizados fueron CsA (13,3%), MTX (10%) y AZA (3,2%). El tiempo medio desde la primera visita hasta la suspensión fue de 5,1 años, y el IM más frecuentemente suspendido fue CsA (41,2%), seguido de MTX (35,3%), AZA (11,8%), ADA (5,9%) e IFX (5,9%). La media de duración del IM suspendido fue de 3,4 años, y el tiempo hasta alcanzar la inactividad de 1,1 años. Durante el tiempo de seguimiento, 14 pacientes (43,8%) presentaron al menos una recaída inflamatoria. Los episodios de recaída más frecuentes fueron posteriores (7 visitas, 36,8%), anterior (6, 31,6%), intermedia (3, 15,8%), anterior, intermedia y posterior (2, 10,5%) y anterior e intermedia (1, 5,3%). En total se observaron 9 recaídas anteriores, 6 intermedias y 9 posteriores, con una tasa de incidencia de 7,2, 4,1, y 6,4 episodios por 100 pacientes-año respectivamente. El tiempo medio de supervivencia hasta el primer episodio de recaída fue de 4,8 años.

Influencia de las variables demográficas y relacionadas con la enfermedad: tras analizar diferentes variables, las que se mantuvieron estadísticamente significativas, la presencia de lesiones coriorretinianas no activas y las suspensiones previas por ineficacia se incluyeron en el análisis multivariable. La prescripción del primer IM durante el primer mes de seguimiento asoció un mayor riesgo de recaída, que disminuía con el tiempo (2,7 veces para cada año tras la suspensión del IM). La presencia de un patrón no PanU asoció un riesgo más bajo de recaída, con un aumento de riesgo para cada año de 2,9 veces. La dosis de glucocorticoides orales en el momento de la suspensión mostró también una asociación: cada aumento de 1 gm/kg/día de prednisona o equivalente aumentó la tasa de recaída en un 20%. Comparado con el no uso de glucocorticoides orales, 2,5 mg/día no asoció aumento de riesgo de recaída, y 5 mg/día o más quedó cerca del umbral de significación, de forma similar a cuando se compararon aquellos con ≥ 5 mg/día frente a aquellos con ≤ 5 mg/día ($p=0,60$).

Conclusiones: las recaídas son un evento frecuente y temprano tras la suspensión del inmunomodulador. Identificar los factores de riesgo de recaída podría apoyar la decisión del médico en cuanto a la suspensión del inmunomodulador.





Inflammatory Relapses after Immunosuppressive Drug Discontinuation in Uveitis Patients: A Survival Analysis

Alejandro Gómez-Gómez, Javier García-González, Diana Peiteado, Lara Borrego-Sanz, Pedro Arriola-Villalobos, Mar Esteban-Ortega, María Martín-López, María Ventura-Hidalgo, Eugenio Perez-Blazquez, Esperanza Pato, David Díaz-Valle, Santiago Muñoz-Fernández & Luis Rodríguez-Rodríguez


To cite this article: Alejandro Gómez-Gómez, Javier García-González, Diana Peiteado, Lara Borrego-Sanz, Pedro Arriola-Villalobos, Mar Esteban-Ortega, María Martín-López, María Ventura-Hidalgo, Eugenio Perez-Blazquez, Esperanza Pato, David Díaz-Valle, Santiago Muñoz-Fernández & Luis Rodríguez-Rodríguez (2019): Inflammatory Relapses after Immunosuppressive Drug Discontinuation in Uveitis Patients: A Survival Analysis, *Ocular Immunology and Inflammation*, DOI: [10.1080/09273948.2019.1681469](https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1681469)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1681469>

 View supplementary material [↗](#)

 Published online: 11 Nov 2019.

 Submit your article to this journal [↗](#)

 View related articles [↗](#)

 View Crossmark data [↗](#)

Ocular Immunology & Inflammation, 2019; 00(00): 1–12
© 2019 Taylor & Francis Group, LLC
ISSN: 0927-3948 print / 1744-5078 online
DOI: 10.1080/09273948.2019.1681469



ORIGINAL ARTICLE

Inflammatory Relapses after Immunosuppressive Drug Discontinuation in Uveitis Patients: A Survival Analysis

Alejandro Gómez-Gómez, MD^{1,2}, Javier García-González, MD, PhD³, Diana Peiteado, MD, PhD⁴, Lara Borrego-Sanz, MD, PhD⁵, Pedro Arriola-Villalobos, MD, PhD⁵, Mar Esteban-Ortega, MD, PhD^{6,7}, María Martín-López, MD³, María Ventura-Hidalgo, MD, PhD⁸, Eugenio Perez-Blazquez, MD, PhD⁹, Esperanza Pato, MD¹⁰, David Díaz-Valle, MD, PhD⁵, Santiago Muñoz-Fernández, MD, PhD², and Luis Rodríguez-Rodríguez, MD, PhD¹⁰

¹School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain, ²Rheumatology Department, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, Spain, ³Rheumatology Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain, ⁴Rheumatology Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain, ⁵Ophthalmology Department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain, ⁶Ophthalmology Department, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, Spain, ⁷Medicine Department, Universidad Europea, Madrid, Spain, ⁸Ophthalmology Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain, ⁹Ophthalmology Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain, and ¹⁰Rheumatology Department and Health Research Institute (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

ABSTRACT

Purpose: To estimate the incidence rate (IR) and identify risk factors associated to inflammatory relapse after immunosuppressive drug (ISD) discontinuation in noninfectious uveitis patients.

Methods: Multicenter longitudinal retrospective study, including patients from four uveitis clinics followed-up until December 2018. Hazard ratios for different variables were estimated using multivariable Cox models.

Results: 32 patients (34 episodes of ISD discontinuation) were analyzed (median and maximum follow-up time: 2.4 and 19.2 years, respectively). Fourteen patients presented at least one relapse: anterior (8 patients), intermediate (5) and posterior (8). IR (95% confidence interval) of the first relapse was 14.3 (8.6–23.8) episodes per 100 patient-years (median survival time: 4.8 years). Early use of ISDs, panuveitis, and higher oral corticosteroid dosage at discontinuation were associated with higher hazards of relapse in multivariable analysis.

Conclusions: Relapse is a frequent and early event after ISD discontinuation. Identifying relapse risk factors could support the physician's decision regarding ISD discontinuation.

Keywords: immunosuppressive drug, inflammatory relapse, oral corticosteroids, uveitis

Uveitides encompass a varied group of inflammatory diseases affecting the uvea and adjacent tissues, with an unclear pathogenesis, although evidence suggests an immune-mediated cause for those noninfectious.¹

A correct management of these conditions is essential to prevent substantial and sometimes permanent visual loss and the development of ocular complications.^{1–3} Usually, treatment is optimized based on the magnitude of the inflammatory activity

using a stepwise protocol, with corticosteroids as its cornerstone. However, an inadequate response to this medication and/or dose-dependent side effects will prompt the use of immunosuppressive drugs (ISDs). These medications have shown effectiveness in achieving a sustained control of the inflammatory process and in reducing corticosteroid use.⁴ In addition, most ISDs have proven safe, especially regarding serious adverse events such as cancer and do not

Received 28 March 2019; revised 9 October 2019; accepted 14 October 2019

Correspondence: Luis Rodríguez-Rodríguez, Rheumatology Department, Hospital Clínico San Carlos, c\Prof. Martín Lagos, s/n, Madrid 20840, Spain. E-mail: lrrodriguez@salud.madrid.org

ARTÍCULO 3

“Visual acuity loss and development of ocular complications in white dot syndromes: a longitudinal analysis of three centers”

Pérdida de agudeza visual y desarrollo de complicaciones oculares en síndromes de manchas blancas: un análisis longitudinal de tres centros

Autores: Lara Borrego-Sanz, Alejandro Gómez-Gómez, María Gurrea-Almela, Mar Esteban-Ortega, Esperanza Pato, David Díaz-Valle, Teresa Díaz-Valle, Santiago Muñoz-Fernández, Luis Rodríguez-Rodríguez. The Madrid Uveitis Study Group.

Objetivo: comparar el pronóstico de los SMB más frecuentes en cuanto a agudeza visual y desarrollo de complicaciones oculares e identificar factores de riesgo de mal pronóstico visual.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio de cohortes longitudinal retrospectivo con pacientes de tres clínicas de uveítis de la Comunidad de Madrid, con un tiempo máximo de seguimiento de entre 8,7 y 32,7 años según el centro. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de SMB no infeccioso, con al menos dos visitas registradas. Las variables registradas fueron: pérdida de visión temporal moderada, pérdida de visión temporal grave; pérdida de visión permanente moderada y pérdida de visión temporal grave.

Las variables principales en cuanto a complicaciones oculares fueron el diagnóstico nuevo de cataratas, hipertensión ocular (HTO), EMQ, MER y/o neovascularización coroidea (NVC) durante el seguimiento. Se consideraron covariables demográficas, clínicas y relacionadas con el tratamiento. CMF y CPI se analizaron de forma conjunta.

Resultados: Se incluyeron 84 pacientes con uveítis con 143 ojos afectados, 27 pacientes diagnosticados de CRB, 29 con CMF, 15 con coroiditis serpigina (CS) y 16 con otros SMB que incluían 7 pacientes con epitelopatía pigmentaria placode posterior multifocal aguda, 5 con síndrome de múltiples manchas blancas evanescentes y 4 con SMB no clasificado. Se observaron diferencias entre los SMB en cuanto a características y manifestaciones clínicas, IM prescrito y otras variables. Al inicio, 14 pacientes (16,7%) estaban en tratamiento con IM por manifestaciones oculares, en 5 fue prescrito en esa visita. El 32,1%

de los pacientes recibió glucocorticoides perioculares, el 77,4% de los pacientes recibió glucocorticoides orales y la mitad recibió tratamiento con al menos un inmunomodulador. CsA fue el más frecuentemente utilizado, seguido de MTX, AZA y tratamientos biológicos. Un 12% de los pacientes no recibió tratamiento alguno. La combinación más utilizada fue CsA+AZA (29,2% de los ciclos), seguida de CsA + MTX (16,7%), AZA + MTX (12,5%) y CsA + IFC (8,3%).

Se prescribió terapia combinada en 13 pacientes que recibieron 24 ciclos de tratamiento diferentes. La terapia combinada se inició por la falta de control de la actividad de la uveítis en pacientes tratados previamente con inmunomodulador en monoterapia (en 9 ciclos, 37,5%), o con terapia combinada (en 6 ciclos, 25,0%, cuando 1 inmunomodulador fue sustituido por otro). En 5 ciclos (20,8%), la terapia combinada se prescribió como el inmunomodulador inicial, debido a un mal pronóstico estimado. Dos ciclos constituían una desescalada terapéutica (de 3 a 2 inmunomoduladores), y en dos ciclos la terapia combinada se prescribió por la actividad de la enfermedad sistémica. Las características de las nuevas complicaciones oculares se describen en la tabla 3 del estudio original (46). Se observó una tasa de incidencia mayor de MER y EMQ entre pacientes diagnosticados de CRB. Para otras complicaciones oculares, no se encontraron diferencias significativas. En cuanto a la evolución de la AVC, se mantuvo estable durante un máximo de 15 años de seguimiento para CRB, CMF y otros SMB. En cambio, para CS, se observó un empeoramiento progresivo. Además, la CS mostró una AVC media significativamente peor a 3, 5, 7, 10 y 15 años desde el inicio comparado con el resto de SMB, sin significación estadística a 1 y 2 años. En cuanto al efecto del número de inmunomoduladores y el efecto en la AVC de base, aquellos pacientes que recibieron dos ciclos de inmunomodulador presentaron peor AVC a 5 años comparado con los que no recibieron ninguno hasta ese punto. Además, la peor AV basal se asoció con peor AV a 5 años.

Tasa de incidencia de los eventos relacionados con la AV: Hubo un mayor porcentaje de ojos con CS no analizados para pérdida de visión temporal moderada debido a una pérdida de AV mantenida ($p=0,012$). Se observaron tasas de eventos relacionados con AV en ojos con CS [ver tabla 4 del estudio original (46)], tanto temporales como permanentes. Cuando se analizaron los efectos de la presencia de EMQ, MER, NVC, células en cámara anterior u opacidad vítrea en la ratio de eventos relacionados con AV, no se observó un efecto significativo en la variable "disponibilidad de OCT/criterios SUN". En la tabla 5 del estudio original (46) se muestran los resultados del modelo de regresión de Cox multivariado para la asociación con los resultados visuales. CS mostró una tasa significativamente mayor de pérdida visual comparada con CMF (categoría de referencia) para pérdidas

visuales moderadas (temporales y permanentes). Cuando se comparó la CS con el resto de SMB, se observó una tasa de incidencia mayor para eventos relacionados con AV: HR (95% CI) 3,6 (1,7-7,9), 3,5 (1,6-7,6), 15,5 (5,5-43,4), y 8,5 (1,2-60,0) para eventos relacionados con pérdida de visión temporal moderada, temporal grave, permanente moderada y temporal grave, respectivamente.

Conclusiones: la CS presenta el peor pronóstico visual. Algunas manifestaciones oculares pueden identificar a pacientes con SMB en riesgo de presentar una peor evolución clínica.

Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology
<https://doi.org/10.1007/s00417-019-04429-5>

INFLAMMATORY DISORDERS



Visual acuity loss and development of ocular complications in white dot syndromes: a longitudinal analysis of 3 centers

Lara Borrego-Sanz¹ · Alejandro Gómez-Gómez^{2,3} · María Gurrea-Almela⁴ · Mar Esteban-Ortega⁵ · Esperanza Pato⁶ · David Díaz-Valle¹ · Teresa Díaz-Valle⁴ · Santiago Muñoz-Fernández^{2,3} · Luis Rodríguez-Rodríguez⁶ · the Madrid Uveitis Study Group

Received: 17 December 2018 / Revised: 11 July 2019 / Accepted: 22 July 2019
 © Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstract

Purpose To compare the clinical prognosis among selected white dot syndromes (WDS) (birdshot chorioretinopathy (BRC), multifocal choroiditis, serpiginous choroidopathy (SC), and others) and to identify risk factors of poor visual prognosis.

Methods Retrospective longitudinal cohort study including 84 patients (143 affected eyes) diagnosed with WDS between 1982 and July 2017, followed up until loss of follow-up or December 2017, and recruited from three Uveitis Clinics (Madrid Community, Spain). Our main outcome measures were temporary or permanent moderate (corrected visual acuity in the Snellen scale < 20/50) or severe (< 20/200) vision losses, and development of new ocular complications. Incidence rates (IR) of the main outcome measures were estimated per 100 eye-years. Bivariate and multivariate Cox robust regression models analyzed the association of demographic- and clinical-related variables with vision loss.

Results SC exhibited the greatest IR of vision loss, even in the multivariate models. Previous events of vision loss, presence of choroidal neovascularization, and cataracts exhibited worse visual prognosis. Monotherapy with immunosuppressive drugs but not combine therapy was also associated with higher IR of visual loss. Regarding new ocular complications, BRC showed the highest IR of epiretinal membrane and macular edema.

Conclusions SC presents the worst visual prognosis. Some ocular manifestations can identify patients with WDS at risk of a worse clinical evolution.

Keywords White dot syndromes · Visual acuity · Visual prognosis · Inflammatory chorioretinopathies · Ocular complications

Introduction

The white dot syndromes (WDS) are a group of inflammatory chorioretinopathies characterized by the presence of multiple

yellow-white lesions affecting multiple layers of the retina, retinal pigment epithelium (RPE), and the choroid [1].

Different WDS have been described, including birdshot chorioretinopathy (BCR), multifocal choroiditis (MFC),

Teresa Díaz-Valle, Santiago Muñoz-Fernández and Luis Rodríguez-Rodríguez contributed equally to this work.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00417-019-04429-5>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Luis Rodríguez-Rodríguez
 lrodriguez@salud.madrid.org

⁴ Ophthalmology Department, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, Spain

¹ Ophthalmology Department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

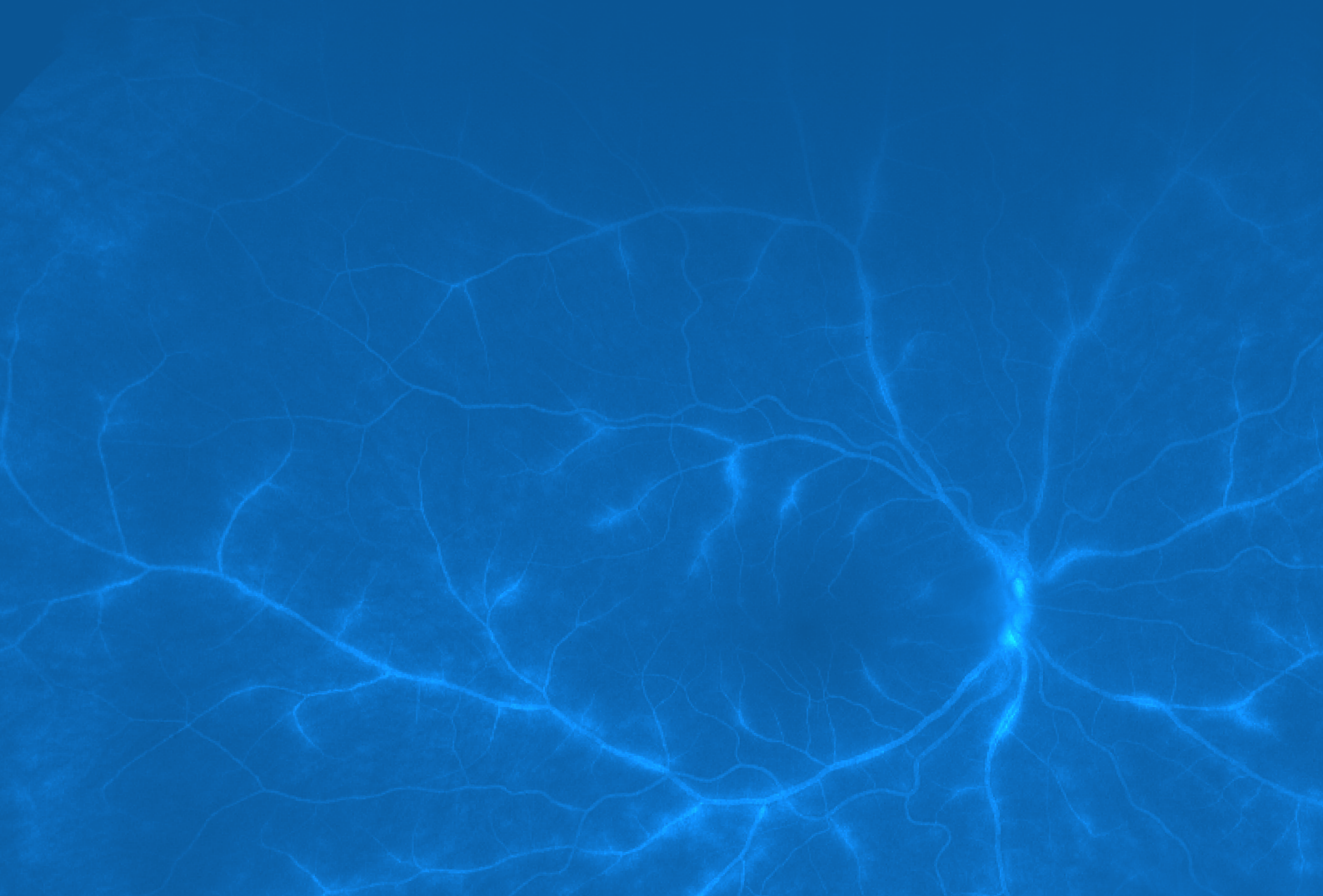
⁵ Ophthalmology Department, Hospital Universitario Infanta Sofía, Universidad Europea, San Sebastián de los Reyes, Madrid, Spain

² Rheumatology Department, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, Spain

⁶ Rheumatology Department and Health Research Institute (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Prof. Martín Lagos Street, 20840 Madrid, Spain

³ School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

6. DISCUSIÓN



6. DISCUSIÓN

En las unidades multidisciplinares de inflamación ocular, el especialista en oftalmología es el encargado del diagnóstico de las UNI y de su clasificación mediante la realización de las exploraciones necesarias para valorar la localización, el grado de la inflamación y los cambios clínicos a lo largo del seguimiento, mientras que el especialista en reumatología sirve de apoyo para el manejo del tratamiento inmunomodulador y el diagnóstico de enfermedades sistémicas asociadas con expresión en forma de inflamación ocular, además de para consensuar la aplicación de tratamientos locales, como las inyecciones o implantes de glucocorticoides. En consecuencia, el autor de esta tesis, como especialista en Reumatología, ha centrado sus estudios en una de las funciones principales de su especialidad en estas consultas, como es el manejo de las UNI con fármacos inmunomoduladores.

A lo largo de esta tesis doctoral se han presentado cuatro artículos que analizan los factores asociados con el tratamiento farmacológico y el pronóstico de las UNI en una cohorte de pacientes obtenida en práctica clínica real, tres de ellos incluidos en el cuerpo principal de la tesis (44,45,46) y un cuarto incluidos en el material suplementario (47). Además, estos trabajos se apoyan en dos revisiones sistemáticas que sitúan el estado actual del tratamiento de las uveítis no infecciosas y que están asimismo incluidas en el material suplementario (37,38). En estos estudios observacionales se han analizado los factores asociados a respuesta y a suspensión de inmunomoduladores, las recaídas tras suspensión por mejoría y la aparición de complicaciones en un grupo de patologías como son las uveítis asociadas a coriorretinopatías multifocales inflamatorias, o SMB. Hasta la fecha, existen escasas publicaciones que hayan evaluado estos aspectos de forma independiente en UNI, pese a que son fundamentales para analizar y comprender el manejo terapéutico de cualquier patología inflamatoria. En consecuencia, es posible afirmar que los trabajos mostrados en esta tesis

aportan nueva información sobre unas cuestiones que suponen una necesidad por cubrir en el estudio de las UNI.

Los estudios presentados han sido realizados con datos de pacientes tratados en unidades multidisciplinarias de uveítis de referencia en la Comunidad de Madrid, y en ellos han colaborado tanto oftalmólogos como reumatólogos. Es importante destacar que la mayor parte de los datos han sido obtenidos de una consulta de uveítis de referencia con una trayectoria de casi tres décadas, la USIO-HCSC, en la que se han valorado pacientes con uveítis no infecciosas de cualquier etiología y tratados con diferentes inmunomoduladores. Esto ha supuesto poder disponer de una cohorte con un número de pacientes y un tiempo de seguimiento excepcionales en el campo de las UNI, lo cual nos ha permitido analizar variables complejas y su evolución durante el tiempo. En concreto, nuestra cohorte incluye más de 150 pacientes con UNI tratados con fármacos inmunomoduladores.

Hasta donde podemos saber, los registros de pacientes con uveítis son escasos. Uno de los más importantes es la cohorte del proyecto *The Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases* (SITE), que incluye más de 9.250 pacientes con patología ocular inflamatoria (122) y se trata de una cohorte diseñada para el estudio de los efectos a largo plazo de la inmunosupresión en cuanto a mortalidad y aparición de neoplasias en estos pacientes. Sin embargo, en los trabajos derivados de esta cohorte que han analizado factores asociados con el uso de inmunomoduladores, el número de pacientes estudiados fue de entre 209 y 384, entre los cuales fueron incluidos pacientes con patología ocular inflamatoria diferente a las UNI (51,53,69,70,123). Teniendo en cuenta que nuestros estudios analizaron variables concretas como son las recaídas tras suspensión del inmunomodulador por mejoría, se puede considerar que el número de pacientes incluidos, obtenido gracias a esta amplia cohorte, es especialmente importante en el campo de las UNI.

USO Y MANEJO DE INMUNOMODULADORES EN UVEÍTIS NO INFECCIOSA

Factores asociados a buena respuesta terapéutica y remisión

Los estudios diseñados específicamente para estudiar la remisión con el uso de inmunomoduladores en UNI, hasta donde podemos saber, son muy escasos, (124–127) y no existen estudios cuyo objetivo principal sea analizar los factores asociados a buena respuesta terapéutica. En nuestro estudio hemos elegido analizar la buena respuesta terapéutica como objetivo principal porque consideramos que en patología ocular inflamatoria es especialmente importante el control temprano para evitar el desarrollo de complicaciones y de daño estructural a largo plazo. Por tanto, en términos prácticos, creemos más útil conocer aquellos factores asociados con la respuesta terapéutica que permitan identificar a los pacientes con características que indiquen la necesidad de un tratamiento más intensivo o un seguimiento más estrecho al inicio de la enfermedad, que aquellos asociados a remisión, aspecto que no necesariamente implica un buen control temprano. Cabe destacar, además, que en la literatura ha existido una variabilidad muy importante a la hora de valorar la remisión en UNI hasta que, en 2005, el grupo de trabajo SUN la definió como la enfermedad inactiva durante 3 o más meses tras suspender todos los tratamientos para la enfermedad ocular (4). En cuanto al análisis de la buena respuesta terapéutica en UNI, hasta la fecha y hasta donde podemos saber, únicamente tres estudios diseñados para valorar el control inflamatorio y el efecto ahorrador de glucocorticoides de tres fármacos (53,69,93), han evaluado esa respuesta como objetivos secundario utilizando los puntos de corte relacionados con la dosis de glucocorticoides considerados en nuestros estudios (≤ 10 mg para BRT 10 y ≤ 5 mg para BRT 5), en aquellos pacientes que no alcanzaran el objetivo primario de remisión definido. Teniendo en cuenta todo esto y dado los escasos estudios disponibles que valoran la buena respuesta terapéutica y la remisión en UNI, discutiremos ambos conceptos en este apartado porque, aunque no son términos directamente intercambiables, podrían compartir factores asociados comunes. Hay que tener en cuenta, además, que la variable remisión se puede considerar un objetivo claramente deseable dentro de la buena respuesta terapéutica y podría ser dependiente de ésta en muchas ocasiones.

Los estudios que analizaron buena respuesta con AZA (53), MTX (69), CsA (70) y Cyc (93) teniendo en cuenta la dosis de corticoide asociada, fueron realizados a partir de datos del estudio SITE y comparten un diseño similar (para más detalles sobre algunos de ellos ver sección “Estado del arte”). Es importante tener en cuenta que incluyeron pacientes con uveítis en di-

ferentes localizaciones, así como pacientes con penfigoide y con escleritis, y que el estudio de los factores asociados a buena respuesta terapéutica era un objetivo secundario. Con AZA, el control mantenido de la inflamación durante al menos 28 días fue del 41% a 6 meses y del 62% al año, mientras que el éxito terapéutico, definido como actividad leve o inactividad, fue alcanzado por el 57% de los pacientes a 6 meses y el 73% a un año. El control inflamatorio mantenido fue alcanzado por el 69% en UI frente al 44% con UP o PanU y el 24% con UA. Con MTX, en cambio, el control a los 6 meses se alcanzó más frecuentemente en pacientes con UA (55,6%), frente a UI (47,4%) y UP o PanU (38,6%) mientras que con CsA fue alcanzado por el 33,4% de los pacientes a los 6 meses y por el 51,9% al año. CyC, a 6 meses, mostró un control inflamatorio completo en el 50,2% de los pacientes con uveítis. En cuanto al ahorro de glucocorticoides, con AZA, entre los pacientes que inicialmente recibían más de 10 mg de prednisona diarios, dosis 10 mg o menos o 5 mg o menos, se consiguió la suspensión completa de glucocorticoides a 6 meses en un 32%, un 21% y un 5% de los pacientes, y al año en un 46,9%, 40,6% y 9,5%, respectivamente, y fue mayor para UI (47%), seguido de UP/PanU (36%) y de UA (17%). Con MTX, el ahorro de glucocorticoides (≤ 10 mg/d de prednisona) a 6 meses fue alcanzado por el 46,1% de las UA, 41,3% de las UI y 20,7% de las UP o PanU, y a un año por el 62,6% de las UA, 68,8% de las UI y el 39,1% de las UP o PanU, mientras que para dosis de ≤ 5 mg/d fue del 59,4% en las UA, 57% en las UI y el 32% en las UP o PanU. El control inflamatorio mantenido con prednisona 10 mg diarios o menos se alcanzó en un 22,1% de los pacientes a 6 meses y el 36,1% al año. Con CsA, se alcanzó control inflamatorio con 10 mg de prednisona o menos en un 22,1% de los pacientes a 6 meses, siendo más frecuente en UA, y por un 36,1% al año, mientras que con 5 mg o menos, en un 26,9% de los pacientes con UA. La suspensión total de glucocorticoides con mantenimiento del control de la inflamación fue solo del 3,6% (8,8% en pacientes con UA) a 6 meses y un 8,2% al año, siendo muy infrecuente en uveítis no anteriores. Sin embargo, si no se consideraba el control inflamatorio mantenido, el éxito fue del 56,9% antes de los 6 meses en todos los pacientes, siendo algo más bajo en pacientes con uveítis con afectación posterior. Con Cyc, el control mantenido con dosis de 10 mg diarios de prednisona o menos fue del 30,1% a 6 meses (43,9% si no se consideraba el control inflamatorio mantenido) y del 61,2% a un año. Para menos de 5 mg diarios y suspensión completa de glucocorticoides, la tasa de éxito fue, respectivamente, del 22,6% y 3,3% a 6 meses y del 47,8% y 12,6% al año.

En nuestro estudio, que analizó la respuesta a diferentes inmunomoduladores en pacientes con diferentes tipos de UNI, el 44% de los pacientes alcanzó BRT10 y el 41% BRT5 a 1 año, y la afectación posterior presentó menores tasas de buena respuesta terapéutica. En cuanto a las variables relacionadas con el éxito terapéutico, en el estudio de pacientes en tratamiento con AZA las pacientes mujeres y los pacientes con UI (frente a UA) tuvieron mayores posibilidades

de alcanzarlo, no hubo diferencias en cuanto a etnia o edad, y el uso previo de antimetabolitos diferentes a AZA se asoció con menores posibilidades. En nuestro estudio, sin embargo, el uso previo de CsA se asoció a mejor respuesta. En el estudio de pacientes en tratamiento con MTX, los menores de 18 años presentaron menor probabilidad comparado con los de 18 a 39 años, al igual que aquellos con UP o PanU frente a UA, mientras que la raza, el sexo o la vía de administración de MTX (oral frente a parenteral) no mostraron asociación. El uso de inhibidores de células T los 3 meses previos presentó el triple de posibilidades de alcanzar control inflamatorio frente al uso de MTX por primera vez, sin encontrar este efecto con el uso de otros inmunomoduladores. Con CsA, las dosis de 151-250 mg diarias presentaron mayores probabilidades con respecto a 150 mg o menos, con unas probabilidades de alcanzar ahorro de glucocorticoides similares. Con MTX y CsA se encontraron asociaciones similares para el ahorro de prednisona por debajo de 5 mg diarios, y para CsA también con la suspensión. Por último, el éxito con Cyc se asoció mejor respuesta a dosis de 100-150 mg frente a dosis ≤ 75 mg, pero con mayor tasa de suspensión por toxicidad. Nuestro estudio encontró asociaciones como mejor respuesta con la administración de glucocorticoides intraoculares, o una duración de la actividad más corta, o la peor respuesta en pacientes con EM uveítico, que hayan requerido una dosis máxima de glucocorticoides orales más alta o que presenten afectación posterior. Estas variables no fueron estudiadas en los estudios descritos, ni tenemos constancia de que hayan sido estudiadas previamente con relación a la respuesta terapéutica, por lo que suponen información novedosa y útil en el campo de las UNI.

La mayoría de los estudios que evalúan remisión, al igual que el nuestro, incluyen pacientes con UNI en distintas localizaciones anatómicas. Sin embargo, dado el diferente pronóstico y manejo según esta localización, los factores asociados a remisión han sido evaluados también de forma individual en pacientes diferentes tipos de UNI. Como veremos a continuación, los datos de pacientes con UI, pero sobre todo UA, son más difícilmente comparables con nuestros estudios, debido a que en ellos se incluyeron pacientes principalmente con UNI con afectación posterior. Por tanto, dedicaremos un análisis más exhaustivo a aquellos trabajos que incluyan pacientes con este tipo de afectación (UP y PanU).

Uveítis anterior: en un estudio publicado en 2020 que incluía pacientes con UA crónica no infecciosa (127), los factores asociados negativamente con las probabilidades de remisión fueron una mayor duración de la uveítis, la presencia de afectación bilateral, los antecedentes de cirugía de catarata o glaucoma, la presencia de precipitados retroqueráticos y sinequias, y los

diagnósticos de AIJ o espondiloartritis. Por otro lado, la mayor edad al inicio de la enfermedad se asoció con una incidencia más alta de remisión. En este mismo estudio se encontró que, a 5 años, aproximadamente un tercio de los pacientes alcanzaban esta remisión. Nuestro estudio sobre buena respuesta terapéutica (44) incluyó alrededor de un 5% de UNI anteriores, por lo que los factores asociados identificados parten principalmente del análisis de pacientes con uveítis no anteriores. Aun así, encontramos que la posibilidad de buena respuesta fue menor en uveítis con afectación posterior comparado con el resto de las localizaciones. Si bien la edad, la lateralidad o los antecedentes de cirugía no asociaron mayor tasa de buena respuesta en nuestro estudio, a diferencia del estudio expuesto, sí lo hizo la mayor duración de la enfermedad, aunque solo en UP. En cuanto al resto de variables, la baja proporción de pacientes con UA en nuestros trabajos limita la posibilidad de encontrar asociaciones en relación con factores como los precipitados retroqueráticos o las sinequias. Lo mismo ocurre con el diagnóstico de AIJ, ya que en los estudios que componen esta tesis se incluyeron pacientes adultos, o el diagnóstico de espondiloartritis, patología asociada principalmente a UA.

Otro estudio analizó los factores asociados a remisión en UNI anterior de reciente comienzo (125), incluyendo 919 ojos de 687 pacientes diagnosticados de UA en los 90 días previos a la primera visita. Se encontró que los diagnósticos de AIJ (al igual que en el estudio previamente expuesto) o de enfermedad de Behçet se asociaron con una menor incidencia de remisión, al igual que ocurrió con aquellos con afectación bilateral, historia previa de cirugía de cataratas, o con presencia de un alto grado de celularidad vítrea al inicio. Una AV inicial de 20/200 o peor, comparado con una AV de 20/40 o mejor, también predijo una incidencia más baja de remisión. En nuestro estudio, todas estas variables fueron analizadas y ninguna se relacionó con la posibilidad de alcanzar buena respuesta terapéutica. Hay que destacar que la mayoría de los pacientes de nuestros estudios, y más en concreto los pacientes con enfermedad de Behçet, presentaban UNI no anterior.

En **uveítis intermedias**, un estudio que incluyó 510 pacientes (849 ojos) (124) encontró una incidencia de remisión de 8,6 por 100 ojos-año, y como factores relacionados con esa remisión identificaron la vitrectomía de la pars plana, el diagnóstico de UI durante el último año comparado con diagnósticos de más de 5 años, la edad mayor o igual a 45 años y la etnia hispana frente a blanca. La presencia o ausencia de enfermedad inflamatoria sistémica, la lateralidad de la uveítis o el consumo de tabaco no se asociaron con cambios en la incidencia de la UI. En nuestro análisis, estas últimas variables tampoco se vieron asociadas a la respuesta terapéutica, y tampoco se encontró relación con la edad o la etnia. Sin embargo, sí se encontró, de forma similar al estudio descrito, una asociación entre la menor duración de la actividad inflamatoria

y una mejor respuesta, aunque solo en uveítis con afectación posterior. El número relativamente bajo de UNI intermedias incluidas en nuestro estudio, lo cual está relacionado con una igualmente baja incidencia de pacientes incluidos que hayan requerido vitrectomía de la pars plana, y la escasa diversidad étnica, ya que la mayoría de los pacientes incluidos en nuestros estudios eran españoles, pueden haber limitado la posibilidad de encontrar las diferencias que sí se han objetivado en el estudio comentado.

Uveítis con afectación posterior y asociadas a enfermedades inflamatorias sistémicas

Un estudio evaluó la eficacia de **ADA** en pacientes con afectación ocular asociada a **sarcoidosis** incluyendo pacientes con afectación coroidea, vasculitis o EM (128). El tratamiento fue eficaz en el 85% de los pacientes (22 pacientes), con resolución completa de la actividad inflamatoria en todos los que presentaban afectación vasculítica (un paciente) y afectación vítrea (5 pacientes), y en la mayoría de los que presentaron afectación coroidea, papilitis o EM (10 de 15, 7 de 8 y 5 de 8 pacientes, respectivamente). A un año, no se registraron recaídas en aquellos tratados con éxito. Si bien este estudio refleja una tasa de eficacia de hasta un 85%, (nuestro estudio mostró un 44% en el mismo período aunque analizando poblaciones e intervenciones no directamente comparables), los factores asociados a esta buena respuesta no fueron analizados. En otro estudio que evaluaba la efectividad de **IFX** en pacientes con **inflamación ocular asociada a HLA B27 refractaria** a inmunomoduladores clásicos (55), se encontró que la duración media del tratamiento para la inducción de remisión fue de 16,5 meses, y que, a 24 meses, 14 pacientes (58,3%) seguían en remisión con el tratamiento y 6 (25%) se mantenían en remisión tras haber suspendido el fármaco. En este estudio tampoco se analizaron factores asociados a esta respuesta. Además, aunque probablemente se trate de pacientes en su mayoría con UNI anterior dada la asociación con el HLA B27 y las patologías subyacentes (principalmente espondiloartritis), no se indica la localización de las uveítis incluidas, por lo que no es posible una comparación adecuada de los resultados con los de nuestros estudios.

La remisión en UNI también ha sido estudiada en fármacos menos utilizados en nuestro medio. Un estudio que evaluó la eficacia de **Tacrolimus** para mantener la remisión en pacientes con UNI (129), demostró que la proporción de pacientes que mantenían esa remisión a los 9 meses era similar entre aquellos tratados en monoterapia comparado con los que tenían el fármaco asociado a glucocorticoides (62,5% y 68,4% respectivamente), si bien los fallos en el primer grupo fueron debidos a recaídas de la enfermedad mientras que la mitad de los fallos del segundo grupo fueron debidos a intolerancia farmacológica. En otro estudio que incluía a pacientes con **enfermedad de Behçet** con afectación ocular tratados con **interferón- α 2a**, el fármaco fue

efectivo en el 93,7% de los pacientes, y la edad fue el único factor asociado con una menor tasa de recaídas (126). También en pacientes con uveítis asociada a **enfermedad de Behçet**, se ha evaluado la posibilidad de **cambio de tratamiento de IFX a CsA** en aquellos en remisión mantenida (130). Se incluyeron únicamente tres pacientes que no presentaron recaídas a nivel ocular ni precisaron reintroducción de IFX, aunque todos los que cambiaron a CsA presentaron recaídas en cuanto a úlceras orales, foliculitis y fiebres recurrentes. Además, todos presentaron alteraciones a nivel hepático o renal que pudieron relacionarse con el uso de CsA.

En **pacientes pediátricos**, la adherencia al tratamiento es un factor clave que ha demostrado asociarse con una mayor tasa de remisión en UNI (131). En un estudio que incluyó a 30 pacientes con AIJ asociada a UNI tratados con inmunoterapia, se observó que el tratamiento temprano desde el inicio de la enfermedad, y que este fuese iniciado a una edad más temprana, se asoció con una tasa más baja de recaídas de UNI tras una remisión duradera (definida como < 1+ en celularidad en cámara anterior y en opacidad vítrea) y 1 año de quiescencia, comparado con pacientes similares que presentaron recaídas (132). No se encontraron otras variables asociadas a buena respuesta o remisión. Nuestros estudios incluyen pacientes adultos, por lo que no han permitido identificar posibles asociaciones que podrían ser características de la población pediátrica.

Los factores asociados a remisión también han sido evaluados a nivel **molecular y celular**. En un estudio (133) se midieron los niveles séricos de IL-8, IL-6 y TNF- α en 25 pacientes (10 UA, 2 de ellos con espondiloartritis asociada a HLA B27, 5 UP, y 10 PanU, incluyendo 2 pacientes con Enfermedad de Behçet y uno con sarcoidosis), primero durante un episodio activo de UNI y una segunda vez en remisión. Los niveles de IL-8 e IL-6 estaban elevados de forma significativa durante la enfermedad activa y disminuían durante la remisión. Los niveles de IL-8 fueron más altos en pacientes con UA, grupo que a su vez mostró la mayor diferencia entre enfermedad activa (IL-8 elevada) y remisión (IL-8 similar a controles). No se encontró una clara relación con los niveles séricos de TNF- α . Otro estudio que incluía pacientes con enfermedad de Behçet con uveítis en remisión, encontró que la apoptosis de los polimorfonucleares (PMNs) estaba reducida en esta fase de remisión frente a la fase activa (134). Otro estudio evaluó el papel de las células T reguladoras (Treg) en la remisión clínica de UNI grave con compromiso visual (135) en 50 pacientes con UA, UP y PanU. La frecuencia de poblaciones celulares CD4+CD25+FoxP3+ Treg, TIGIT+ Treg, y T-bet+ Treg, y la *ratio* de Treg a Th1 fueron más altas en pacientes en remisión frente a aquellos con enfermedad activa. La remisión clínica se asoció también a niveles séricos más altos de TGF β e IL-10, y más bajos de IFN γ , IL-17A, e IL-22. Nuestro estudio analiza factores epidemiológicos relacionados

a la buena respuesta, pero no incluye análisis a nivel molecular o celular como los estudios expuestos. Sin embargo, la combinación de estos hallazgos con las variables clínicas y relacionadas con el fármaco analizadas en nuestro estudio podría suponer un enfoque muy útil para el abordaje global de esta cuestión, y que en último extremo puede ayudar a identificar dianas terapéuticas para cada perfil de paciente, optimizando el uso de fármacos ya existentes o como fundamento para el desarrollo de nuevos tratamientos.

Por último, una vez obtenida la remisión farmacológica, se puede plantear la optimización del tratamiento, sobre todo en fármacos biológicos. Un estudio evaluó la posibilidad de **optimización de ADA** tras remisión en pacientes con uveítis (136) sin encontrar diferencias en términos de eficacia entre pacientes con el fármaco optimizado y el grupo sin optimizar, mientras que los eventos adversos relevantes aparecieron únicamente en el grupo de pacientes no optimizados. El coste económico medio fue menor en el grupo de pacientes con el fármaco optimizado. La optimización de biológicos es por tanto un aspecto relacionado con la buena respuesta terapéutica y la remisión, y ha sido más ampliamente estudiada en otras enfermedades inmunomediadas (137). Aunque nuestro estudio no ha analizado la posibilidad de optimización terapéutica, puede resultar una vía de estudio de gran interés en UNI tanto a nivel clínico como económico.

En definitiva, es posible concluir que algunos de los factores relacionados con buena respuesta terapéutica en UNI encontrados en nuestros estudios se ven apoyados por estudios que analizan remisión. Algunas otras asociaciones podrían no haber sido encontradas por la diferencia entre las poblaciones a estudio, principalmente aquellas que incluyeran mayoritariamente pacientes con UNI anterior o en edad pediátrica. Sin embargo, es importante destacar que varias de las asociaciones descritas en nuestro trabajo no han sido identificadas en estudios previos ni tampoco se han identificado en estudios de remisión. Nuestro estudio ha sido diseñado expresamente para analizar la buena respuesta terapéutica a inmunomoduladores en UNI, y este puede ser el motivo que haya permitido identificar nuevas asociaciones que pueden ser utilizadas a la hora de diseñar y analizar nuevas variables en futuros estudios, y también, y esto es lo más importante, pueden ser aplicadas al seguimiento de los pacientes con UNI. Factores como el uso previo de CsA, la administración de glucocorticoides intraoculares, o una duración de la actividad más corta, pueden hacer esperar una mejor respuesta terapéutica en el momento de la prescripción frente a la de pacientes con EM uveítico, que hayan requerido una dosis máxima de glucocorticoides orales más alta o que presenten afectación posterior, por lo que requerirán un seguimiento inicial más estrecho.

Factores asociados a suspensión

Los factores asociados a suspensión de inmunomoduladores en UNI han sido analizados en diferentes estudios, algunos focalizados en un único fármaco y otros que incluyen pacientes tratados con diferentes terapias.

Entre los estudios que valoran un único fármaco, un estudio de 2001 valoró la tasa de suspensión en 160 pacientes con MTX (95). En este estudio, en el que dos tercios de los pacientes presentaban UA, MTX fue suspendido por mejoría en 17 pacientes tras una media de tiempo de tratamiento de 20,9 meses. Se describieron 29 suspensiones debidas a reacciones adversas en 29 pacientes (18%), en 14 durante las primeras 4 semanas de tratamiento, 5 de ellos por síntomas subjetivos. Otros 15 pacientes presentaron reacciones adversas entre 4 y 50 meses tras iniciar el tratamiento, siendo las más comunes fatiga, náuseas y elevación de transaminasas, y esta última fue además la principal causa de suspensión del tratamiento por EA. No se analizaron los factores asociados a estas causas de suspensión.

En otro estudio en 384 pacientes en tratamiento con MTX (69) para el tratamiento de la inflamación ocular, de los cuales el 64,1% eran uveítis (32,8% UA, 9,9% UI y 21,4% UP o PanU), el 52% de los pacientes suspendieron el tratamiento. No hubo una causa principal de suspensión, siendo ineficacia en un 15,5%, efecto adverso un 16%, remisión un 11% y no especificada en un 13% del total de los pacientes. Tras el primer año del tratamiento, la mayor parte de las suspensiones fue debida a la remisión, mientras que la suspensión por efectos adversos o ineficacia fue poco común tras ese punto.

Otro estudio (53) analizó las suspensiones de AZA en 145 pacientes con inflamación ocular. De ellos, el 63% presentaban uveítis, y entre las uveítis el 57% eran UP o PanU. Durante una media de seguimiento de 230 días, 99 pacientes suspendieron AZA. Se realizó un análisis de supervivencia que mostró que la proporción de pacientes que suspendían el tratamiento por cualquier motivo durante el primer año fue del 47%. Dentro de ese año, el 17% suspendió el tratamiento por ineficacia y el 24% por efectos adversos, siendo las molestias gastrointestinales, la supresión de médula ósea, la elevación de enzimas hepáticas, las infecciones y la reacción alérgica las causas más frecuentes. En el 15% de los pacientes se desconoce la causa de suspensión. Veinte pacientes suspendieron el tratamiento por remisión de la enfermedad, en una proporción del 6 y del 14% al primer y segundo año respectivamente.

La tasa de suspensión fue estudiada en 373 pacientes con inflamación ocular tratados con CsA en monoterapia (70). CsA fue suspendida en el 48,8% de los pacientes durante el seguimiento.

Durante el primer año, el 47% de las suspensiones fueron debidas a efectos adversos, siendo la toxicidad renal y la hipertensión los que más frecuentemente condujeron a suspensión. La suspensión por efectos adversos fue menor en pacientes con mayor dosis de CsA (151-250 mg) comparado con dosis más baja (RR=0.34, CI 0.16-0.73). Un 12,4% suspendió el tratamiento por razones desconocidas. Una vez pasado el primer año de tratamiento, la mayoría de las suspensiones fueron debidas a remisión, siendo menos común los efectos adversos o la ineficacia. La tasa de suspensión por remisión fue de 0.08/personas año.

Las causas de suspensión de ADA han sido evaluadas en un estudio con 341 pacientes con UNI de diferentes etiologías, incluyendo pacientes con enfermedad inflamatoria sistémica asociada (138). De ellos, 178 alcanzaron inactividad y 51 se mantuvieron en remisión tras suspender el tratamiento. Los motivos principales de suspensión de ADA fueron falta de respuesta, recaída o razones no relacionadas con la efectividad del tratamiento.

Por tanto, cuatro estudios, tres de ellos con pacientes seguidos entre 1979 y 2007 obtenidos de la cohorte SITE (53,69,70), y otro independiente (95), han valorado de forma individual la tasa de suspensión de algunos inmunomoduladores clásicos, mientras que otro trabajo ha analizado las causas de suspensión de ADA (138), un inhibidor del TNF- α indicado y ampliamente utilizado en uveítis. Los tres trabajos con pacientes obtenidos de la cohorte SITE mostraron una tasa de suspensión del 49% en CsA, 52% en MTX y 69% en AZA, coincidiendo, salvo para AZA, con tasa global de nuestro estudio que fue del 51,7%. En el estudio con ADA, la tasa de suspensión fue del 57%, siendo la remisión la causa más frecuente de suspensión. Es importante tener en cuenta que en nuestro estudio el fármaco más utilizado fue CsA (66,4%) seguido de MTX (47,3%), con un porcentaje similar para AZA e inhibidores del TNF- α (30,9%). El mayor uso de CsA y MTX en proporción podría justificar que la tasa de suspensión global se acerque más a la de estos dos fármacos frente a la descrita para AZA. Además, analizando por fármacos, AZA e inhibidores del TNF- α mostraron la mayor tasa de suspensión en nuestro estudio. En los trabajos previamente comentados, los tres inmunomoduladores clásicos mostraron una tasa de suspensión por mejoría relativamente alta (14% para AZA, 11% para MTX y 15% para CsA, sobre el total del pacientes) y de nuevo de forma similar a nuestro estudio. Para AZA y MTX, la suspensión por mejoría fue la cuarta causa de suspensión, tras efectos adversos (24 y 16% respectivamente), ineficacia (15% y 13% respectivamente), y razones desconocidas (15% y 13% respectivamente), mientras que fue la segunda causa de suspensión en CsA tras las razones desconocidas (16%), seguido de eventos adversos (13%) e ineficacia (6,7%). Además, nuestro estudio incluye pacientes con tratamientos combinados, mientras que los tres previamente descritos analizan únicamente pacientes

en monoterapia. De hecho, en nuestra cohorte, la asociación de tratamientos presentó una mayor tasa de suspensión por eficacia, lo que reduciría la tasa cruda con respecto a aquellos estudios que no incluyen combinaciones.

Cabe destacar que, de forma inversa, la posibilidad de suspensión del inmunomodulador en una enfermedad sistémica podría estar condicionada, entre otros aspectos, a la presencia de uveítis. En un estudio con 1.451 pacientes con uveítis relacionada con AIJ, la ausencia de uveítis, entre otros factores, se asoció con la posibilidad de suspensión de biológicos (139).

En nuestro estudio, además, se han analizado las variables relacionadas con estas tasas de suspensión. La suspensión previa por eficacia clínica asoció una tasa más baja de suspensión por eficacia, mientras que fue más alta para aquellos cursos de tratamiento en monoterapia con inhibidores del TNF- α comparado con monoterapia con CsA, MTX o AZA. La comparación entre terapias combinadas y AZA también mostró una tasa de suspensión mayor. En cuanto a suspensión por eventos adversos, la presencia de enfermedad sistémica se asoció con una mayor tasa de suspensión por este motivo, mientras que la edad no mostró asociación. En cuanto a fármacos, la combinación con AZA mostró mayor tasa de suspensión por eventos adversos que la combinación sin AZA.

Varios estudios han evaluado factores asociados a suspensión de inmunomodulador. Uno de ellos (96), encontró una tasa de suspensión global del 51% en pacientes con inflamación ocular, muy similar a la de nuestro estudio, e igualmente no se encontró asociación con el sexo o la edad. Sin embargo, en este estudio, la falta de efectividad fue la causa principal de suspensión, seguida de EAS y por último de la remisión de la enfermedad. También en este estudio, MTX presentó una mayor tasa de retención comparado con CsA, AZA y MMF, mientras que Cyc presentó la tasa más baja de retención. Los resultados fueron similares cuando se tuvo en cuenta únicamente a los pacientes con uveítis. Otro estudio con pacientes con inflamación ocular, de los cuales el 67% presentaban uveítis, mostró también una mayor tasa de suspensión con MTX pero no significativa, comparada con AZA y MMF (71).

En cualquier caso, las tasas de suspensión de inmunomoduladores por mejoría en UNI parecen más altas que las publicadas para estos mismos fármacos en otras enfermedades mediadas por el sistema inmune (140). Si bien es cierto que estas tasas de suspensión varían de forma importante en función de la causa subyacente, la tendencia en diferentes enfermedades inmunomediadas durante las últimas dos décadas se orienta más hacia alcanzar una dosis mínima eficaz del inmunomodulador que hacia la suspensión total del fármaco, ya que el control inflamatorio más profundo y la remisión prolongada se han asociado con mejores pronósticos a

largo plazo y menor aparición de complicaciones en varias de estas enfermedades. De manera análoga, diferentes estudios en UNI han demostrado que los niveles bajos de inflamación comparado con la ausencia de inflamación aumentan el riesgo de empeoramiento visual y ceguera entre 2 y 3 veces en pacientes con Behçet con vasculitis retiniana (67) y con uveítis crónica asociada a AIJ (43), o que el riesgo de neovascularización coroidea en UP o PanU (Cohorte SITE) en aquellos pacientes con control completo de la inflamación era la mitad comparado con pacientes activos, mientras que no había diferencias entre aquellos mínimamente activos frente a activos (43). Nuestro estudio refleja la práctica clínica real de varios centros de la Comunidad de Madrid con consultas de uveítis de referencia, con estrategias basadas en la experiencia clínica y en las que se lleva a cabo una atención de excelencia. Sin embargo, en el momento actual, la decisión de la suspensión de un fármaco en UNI apenas se puede apoyar en evidencia publicada en la literatura y parte principalmente de la experiencia clínica y de la evolución individual de cada caso, por lo que son necesarios más estudios para identificar el enfoque óptimo para el manejo de los pacientes. Teniendo todo esto en cuenta, el hecho de que hayamos identificado una tasa de suspensión por mejoría relativamente alta puede tener dos interpretaciones: que efectivamente las posibilidades de suspensión en uveítis sean mayores que en otras enfermedades inmunomediadas que no afectan al ojo, o que la evolución del manejo inmunomodulador de las UNI esté siguiendo un proceso paralelo pero más tardío con respecto a otras enfermedades en cuanto a considerar más adecuado el alcance de la dosis mínima eficaz que el de la suspensión completa de los fármacos, para así evitar los efectos a largo plazo de la inflamación aunque esta sea de bajo grado. La primera opción parece plausible dado que se trata de enfermedades con diferencias radicales a nivel fisiopatológico y clínico, pero podría ser conveniente considerar la segunda opción, ya que, como se ha expuesto, existe evidencia que lo apoya. De cualquiera de las formas, esto abre posibilidades de estudio con una potencial repercusión beneficiosa en el pronóstico de los pacientes con UNI.

Factores asociados a recaídas tras suspensión por mejoría

Una vez analizadas y discutidas las causas de suspensión de los inmunomoduladores en UNI, uno de los siguientes pasos en nuestra investigación fue el de analizar los factores asociados a recaída en aquellos pacientes a los que se hubiera suspendido el fármaco por mejoría clínica. Nuestro estudio mostró un IR de primera recaída de 14.3 (8.6-23.8, 95% IC) episodios por 100 pacientes-año (con un tiempo medio de supervivencia de 4,8 años), que se pudo asociar con el uso de glucocorticoides, la presencia de PanU frente a UI y UP, y el tiempo menor de 1 mes entre

la primera consulta y prescripción del primer inmunomodulador, implicando esto último que probablemente se trataba de una enfermedad más agresiva.

Un estudio previo había evaluado los factores asociados a recaídas en 102 pacientes con **uveítis anterior** en remisión (141). Se encontró un índice de recaídas del 25% por persona-año, y a 1,5 años el 61% de los pacientes permanecían en remisión. El riesgo de recaída fue mayor en adultos jóvenes (18-35 años) comparado con adultos de mediana edad (35-55 años). En un estudio previamente comentado que incluyó a 341 pacientes con UNI tratados con ADA (138), 178 alcanzaron inactividad y 51 se mantuvieron en remisión tras suspender el fármaco. En diferentes trabajos, las variables más frecuentemente asociadas a las recaídas son el diagnóstico de AIJ (mayor riesgo, que es menor si el paciente ha estado tratado con MTX durante 3 años y tras al menos 2 años de inactividad), y el tiempo desde el inicio del IS hasta el control de la inflamación (menor riesgo cuanto más corto) (43). Como ya se ha comentado, en nuestros estudios no se incluyeron pacientes con AIJ o en edad pediátrica.

Otros estudios previos han analizado la posibilidad de alcanzar la remisión libre de fármacos en UNI no anteriores. En **uveítis intermedia**, la tasa de incidencia de remisión fue de 8,6 por 100 ojos-año en un estudio con 510 pacientes y 849 ojos (124). Los factores relacionados con esta remisión fueron la realización de vitrectomía, el diagnóstico el último año frente a más de 5 años desde el diagnóstico, la edad del paciente igual o mayor a 45 años y la etnia hispana frente a blanca. No se encontró asociación con la presencia o ausencia de enfermedad inflamatoria sistémica o la lateralidad de los episodios de uveítis. Estudios en AIJ muestran que la remisión sin fármacos se alcanza tras una media de 10 años para casos leves, mientras que en casos graves menos del 25% es capaz de alcanzarla tras 20 años (142).

Cabe destacar que en UNI, los agentes alquilantes (Cyc y clorambucilo) sí han demostrado inducir remisión. En uveítis no infecciosa, Cyc presenta tasa de remisión sin fármacos de hasta el 64% (93), siendo aún mayor para coroiditis serpigínea (77%) (108), y penfigoide (91%) (143), con una baja tasa de recaídas. Clorambucilo administrado a dosis altas y en pauta corta presentó unas tasas de remisión en pacientes con inflamación ocular del 77%, con una muy baja tasa de recaídas (0,05/p-año) (144).

Nuestros resultados arrojan una tasa de recaídas relativamente alta tras remisión (44%) comparado con los estudios descritos que incluían a pacientes con UA, aunque con un tiempo hasta evento amplio. Como hemos comentado previamente, el número de pacientes con UA incluidos en nuestros estudios es bajo, por lo que los datos no son comparables. En todo caso, parece que, una vez alcanzada la tasa de remisión en uveítis que requieran tratamiento inmunomodu-

lador sistémico, la localización de la uveítis puede relacionarse la posibilidad de mantener esa remisión tras suspensión. De hecho, en UI, la tasa de remisión parece más alta, y en ocasiones se puede alcanzar con tratamiento corticoideo en monoterapia ya sea sistémico o local (145). Sin embargo, en uveítis con afectación del polo posterior, la remisión libre de fármacos es más difícil de alcanzar, sobre todo si no se utilizan agentes alquilantes. Estos fármacos, por su perfil de seguridad, no se consideran en primera línea en UNI (41). Su papel queda relegado a uveítis graves y refractarias a otras líneas de tratamiento, o a aquellos pacientes que los precisen por su enfermedad de base, como una vasculitis sistémica con mal pronóstico. De hecho, no hay pacientes con estos tratamientos incluidos en nuestros trabajos, lo que refleja su escaso uso en práctica clínica real.

A la luz de estas observaciones, en uveítis con afectación del polo posterior, el objetivo principal debería ser alcanzar la remisión completa y sin corticoterapia de forma mantenida antes de plantear bajar la dosis del fármaco inmunomodulador, y la posibilidad de la suspensión de la inmunomodulación tras remisión debe quedar supeditada a este objetivo. De todas maneras, los inmunomoduladores utilizados en UNI han demostrado ser seguros a largo plazo, por lo que su mantenimiento a la dosis efectiva más baja posible de forma crónica parece una posibilidad a tener en cuenta valorando el balance coste/beneficio, tal y como se ha confirmado en el estudio SITE, cuyo objetivo es evaluar si las terapias supresoras del sistema inmune utilizadas para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias del ojo se asocian con un riesgo mayor de muerte y de desarrollo de cáncer. En este estudio se encontró que Cyc presentaba un aumento no significativo en las tasas de mortalidad relacionadas con cáncer, mientras que los pacientes en tratamiento con inhibidores del TNF- α presentaron un aumento significativo en las tasas de mortalidad en general y relacionadas con cáncer. Sin embargo, esta última asociación fue poco robusta debido al bajo número de pacientes incluidos (146). Cabe destacar que en otras patologías con un volumen mayor de pacientes, como la artritis reumatoide, no se ha identificado un mayor riesgo de desarrollar cáncer asociado a estos fármacos (147).

Aparición de complicaciones en uveítis no infecciosas: síndromes de manchas blancas o coriorretinopatías multifocales inflamatorias

Uno de los objetivos del tratamiento inmunomodulador en UNI, una vez alcanzada la buena respuesta terapéutica y el control inflamatorio, es evitar la aparición de complicaciones a largo plazo. Su desarrollo tiene un impacto marcadamente negativo en la calidad de vida relacionada con la visión de los pacientes con UNI, por lo que conocer los factores asociados a su

desarrollo es un primer paso necesario para poder diseñar estrategias orientadas a evitar su aparición.

Estas complicaciones, incluyendo la pérdida de visión, han sido analizadas en uno de nuestros trabajos en un grupo concreto de uveítis, las coriorretinopatías multifocales inflamatorias, o SMB. Es importante destacar que la literatura disponible acerca de los SMB es relativamente escasa. De hecho, la elaboración de criterios diagnósticos para algunos de ellos es reciente (118,119). El EMQ y la neovascularización coroidea son las complicaciones más frecuentemente asociadas a los SMB (112), además de complicaciones oculares relacionadas con el uso de glucocorticoides tópicos, perioculares e intravítreos, como la aparición de catarata prematura y el aumento de PIO, así como aquellos relacionados con el manejo quirúrgico (116). El aumento de la PIO, para la que no se encontró mayor incidencia en nuestro estudio, también es una complicación asociada a estas enfermedades.

Nuestro estudio incluyó 84 pacientes con diferentes tipos de SMB (46). La gravedad de la uveítis es muy variable entre los distintos síndromes que componen este grupo, y por ello se incluyeron desde pacientes que precisaban inmunomoduladores hasta aquellos que no habían necesitado tratamiento farmacológico. En cualquier caso, algunos de los SMB pueden presentar un curso persistente y progresivo, con daño visual importante si no son tratados, sobre todo aquellos con MCP, coroiditis serpiginosa o CRB (105). Estas importantes diferencias entre los síndromes que componen este grupo ha llevado a que algunos autores discutan la utilidad de la denominación “Síndromes de Manchas Blancas” (104). Esta nomenclatura apareció a mediados de los años 90 del pasado siglo con el fin de agrupar diversas entidades que habían sido descritas a lo largo de las décadas previas. Sin embargo, nuevas técnicas y estudios en mayor profundidad han ido demostrando que este grupo de enfermedades no solo difieren en cuanto a sus manifestaciones clínicas y pronóstico, sino también en cuanto a su fisiopatología. Por eso, se propone abandonar este término y utilizar el nombre de la enfermedad concreta o, en caso de agruparlos, usar el término coriorretinopatías multifocales inflamatorias. A esto hay que añadir, además, que las manchas blanco-grisáceas extendidas por la retina externa en autofluorescencia y la disrupción de la zona elipsoide en OCT no son patognomónicas de los SMB. Debe mantenerse una alta sospecha de imitadores de SMB entre los que se incluyen enfermedades graves inflamatorias, infecciosas y neoplásicas (148). En este contexto, un estudio analizó la naturaleza de los SMB, diferenciando aquellos primarios de otros secundarios a patologías con afectación del segmento posterior del ojo (149). Las patologías asociadas con reacciones secundarias de SMB fueron miopía alta (mayor de -6 dioptrías) en dos ojos, cirugía vitreoretiniana previa por desprendimiento de retina regmatógeno en dos ojos, y manifestaciones de la coroiditis multifocal en 18 ojos. En todos los

ojos, las lesiones por SMB siguieron un curso de progresión y resolución independiente de la patología subyacente.

En definitiva, los SMB son entidades con algunas características clínicas compartidas, pero con importantes diferencias fundamentales a nivel desde fisiopatológico hasta clínico y pronóstico, relacionado con la aparición de complicaciones. Estas diferencias descritas se han visto reflejadas en nuestro estudio. De hecho, entre los síndromes incluidos, la coroiditis serpiginosa mostró el riesgo más alto de pérdida de visión, tanto de forma temporal como permanente. Hasta donde podemos saber, los factores de riesgo asociados a este pronóstico visual en SMB han sido poco estudiados, solo en CRB (150–152) y MFC (153). En estos estudios se encontraron varios factores que no se replicaron en nuestra cohorte, probablemente derivado de la heterogeneidad en cuanto a la definición de los resultados y al hecho de que se analizara una enfermedad particular y no los SMB en conjunto. Estos factores incluían la AV, la inflamación del segmento posterior, y el EM al inicio, además del tiempo hasta el diagnóstico, la edad al inicio de la enfermedad y la presencia de atrofia del epitelio retiniano pigmentario. Por otro lado, la CRB mostró mayor riesgo de presentar complicaciones como membrana epirretiniana y EM, mientras que el resto de las complicaciones no mostraron diferencias entre SMB.

Aun teniendo en cuenta estas diferencias, en nuestro estudio hemos podido identificar factores comunes asociados con la aparición de complicaciones en los distintos SMB en conjunto: los episodios previos de pérdida de visión, la presencia de neovascularización coroidea y la presencia de cataratas se asociaron a un peor pronóstico. Además, el tratamiento con monoterapia, pero no con terapia combinada, se asoció igualmente a un riesgo mayor de pérdida de visión. Algunos trabajos ofrecen datos sobre la tasa de pérdida de visión en CRB y en CM, y, aunque con cierta variabilidad entre ellos, fueron similares a los de nuestra cohorte (150,153–155). Un estudio encontró mejor pronóstico en PIC que en MFC (156,157), pero esto no pudo ser replicado en nuestro trabajo ya que estas entidades fueron analizadas en conjunto, dado que sólo se incluyeron 5 pacientes con PIC y que algunos autores los consideran la misma enfermedad (157).

En cuanto al papel del tratamiento con inmunomoduladores en el pronóstico visual de los SMB, varios estudios observacionales ofrecen resultados contradictorios para BRC, MFC y SC, e incluso algunos observan un peor pronóstico en aquellos pacientes tratados con inmunomoduladores (158). En nuestra cohorte se encontró también una mayor tasa de pérdida de AV moderada en sujetos tratados con inmunomoduladores en monoterapia, pero no en combinación. Cabe destacar que la combinación más frecuentemente encontrada en nuestro estudio fue CsA y AZA, seguida de CsA y MTX, AZA y MTX y CsA e IFX. En 5 ciclos se introdujo terapia combi-

nada desde el inicio por un mal pronóstico estimado. Sin embargo, los pacientes que recibieron dos regímenes de inmunomoduladores presentaron peor AV comparado con aquellos que no recibieron ningún inmunomodulador. Todos estos hallazgos pueden ser explicados por diferentes factores. En primer lugar, es probable que exista un sesgo de confusión por indicación, ya que es más probable la prescripción del inmunomodulador si el SMB asocia un peor pronóstico. Sin embargo, los pacientes tratados en combinación no mostraron un pronóstico visual peor, lo que puede indicar que el efecto sinérgico de la combinación de fármacos puede ser beneficioso en estos pacientes. Por último, el hecho de que los pacientes con dos regímenes de inmunomoduladores presentaran peor AV, puede deberse a que la falta de respuesta inicial a un inmunomodulador se relacione con una enfermedad más grave, y a que el control de la inflamación más tardío puede asociar un mayor daño acumulado.

En definitiva, la aparición de estas complicaciones puede comprometer de manera importante el pronóstico de las UNI. Los factores relacionados con su aparición han sido estudiados en un grupo concreto de uveítis, los SMB, por lo que su extrapolación a otras UNI debe ser probada en otros estudios. Sin embargo, este estudio supone un primer paso en un aspecto poco estudiado pero fundamental para el tratamiento óptimo de los pacientes.

LIMITACIONES, FORTALEZAS Y APORTACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Limitaciones

En primer lugar, se trata de estudios retrospectivos observacionales, lo que en principio podría condicionar la solidez de los hallazgos. Sin embargo, disponemos de un número de pacientes relativamente alto teniendo en cuenta que se trata de una patología poco frecuente, y sobre todo con un tiempo de seguimiento excepcionalmente amplio y en la práctica imposible de alcanzar mediante la realización de un ensayo clínico. Este extenso tiempo de seguimiento, pese a aportar evidentes ventajas, engloba períodos en los que la disponibilidad de algunas herramientas diagnósticas, como la OCT, o terapéuticas, como los agentes biológicos, difieren. Por este motivo, se han realizado análisis en función del tiempo, aunque en algunos casos los hallazgos de diferentes períodos podrían ser más difícilmente comparables. Por otro lado, la aparición de algunos eventos es baja, como la aparición de pérdida visual permanente en SMB, y esto puede comprometer la interpretación de los resultados. Sin embargo, el hecho de que dispongamos de una muestra amplia de una patología poco prevalente y pese a esto se hayan obtenido tasas bajas de algunos eventos, indica que se trata de eventos excepcionales cuya identificación y posibilidad de análisis sólo es factible con una cohorte como la que disponemos y un diseño de estudio como el que se ha llevado a cabo. Además, los datos provienen principalmente (y en uno de los estudios únicamente) de un centro; pese a que se trata de un centro de referencia (USIO-HCSC), pueden existir preferencias terapéuticas derivadas de la experiencia de los médicos prescriptores. Por ejemplo, parece que el uso de CsA podría ser mayor y el de MFM menor que en otros centros. En los estudios que incluyen pacientes de otras consultas de uveítis de referencia, pueden existir diferencias en el manejo de los pacientes ya que se trata de estudios en práctica clínica real sin un protocolo estandarizado de tratamiento, lo cual se une al ya de por sí heterogéneo manejo de las uveítis (37,38). Por otro lado, la inclusión de pacientes de diferentes centros puede disminuir el sesgo de preferencia en cuanto a las medidas terapéuticas previamente comentado. Además, el hecho de que los datos se deriven de práctica clínica real podría asociar sesgos no controlables: algunos pacientes podrían no haber acudido a los centros de estudio tras la aparición de algunos eventos y por tanto no estarían registrados. Esta posibilidad no parece que haya podido influir de forma relevante en los resultados, ya que los pacientes tienen fácil acceso para ser valorados en caso de complicaciones relacionadas con su enfermedad o su tratamiento, y son instruidos para informar de estas complicaciones en caso de que aparezcan. Por otra parte, en

nuestra población de estudio existe escasa diversidad étnica, ya que la práctica totalidad de los pacientes incluidos en los estudios son españoles. Esto podría condicionar la aplicabilidad de nuestros hallazgos a otras poblaciones, y serían necesarios estudios similares en otras cohortes para poder confirmarlos. Otro aspecto que puede condicionar las variables analizadas es la dosis y la vía de administración de los inmunomoduladores. En nuestros estudios hemos analizado el uso de estos fármacos, pero sin tener en cuenta la dosis y la vía de administración en aquellos fármacos que puedan tener más de una, como MTX o tocilizumab. El ojo es un órgano con unas características anatómicas e inmunológicas particulares, y la biodisponibilidad a nivel ocular de algunos fármacos podría no ser la misma dependiendo de la vía de administración. Este es un aspecto no aclarado en la literatura y que requeriría estudios dirigidos. Por último, el período de seguimiento de nuestros estudios finaliza antes de la aparición de algunos tratamientos que han sido utilizados en uveítis recientemente, o de la mayor generalización de otros, como los inhibidores del TNF- α distintos a IFX y ADA, los fármacos anti IL-6, o fármacos de aparición más reciente frente a dianas terapéuticas como IL-23, IL-7 o los inhibidores de la JAK. Sin embargo, varios de estos agentes no han demostrado eficacia en uveítis, o ésta es escasa y por tanto no parecen una alternativa que ofrezca ventajas frente a los previamente utilizados, como es el caso de los inhibidores de la IL-23 a dosis comercializadas o de los inhibidores de la IL-17 (159). Otros están aún en estudio y la evidencia que apoya su uso se limita a casos y series de casos, como los inhibidores de la JAK (64). Por tanto, no se puede considerar que haya existido una evolución sustancial en el manejo de la inmunomodulación en las UNI desde la finalización de los estudios hasta la redacción final de esta tesis.

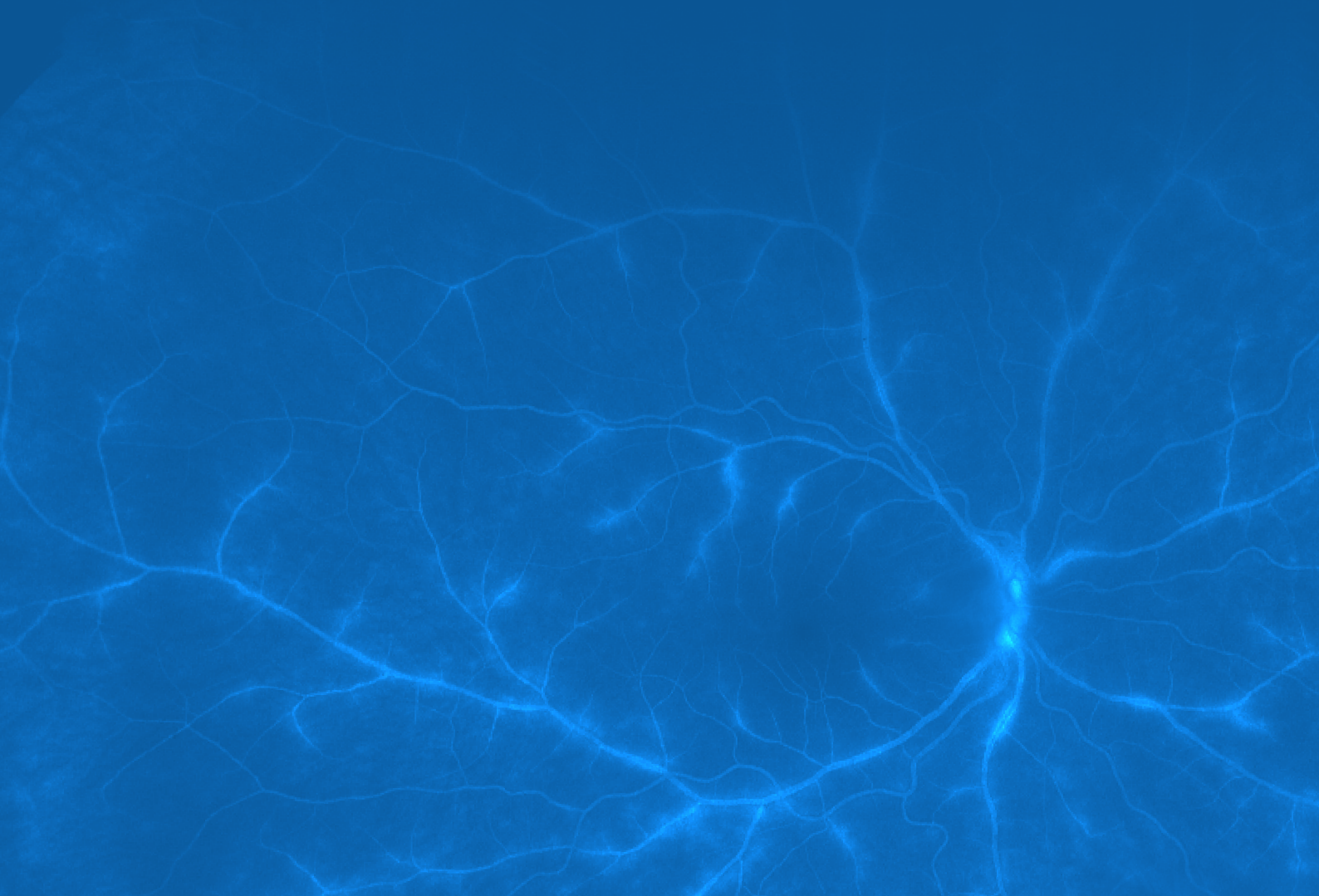
Fortalezas y aportaciones de nuestros estudios

Hemos llevado a cabo estudios con un amplio número de pacientes incluidos, y un tiempo de seguimiento inusualmente largo comparado con otros estudios en UNI. Esto nos ha permitido analizar aspectos sobre los cuales no existían estudios dirigidos, y que son clave para el manejo óptimo de los pacientes con estas patologías. Si bien algunos de nuestros hallazgos precisan ser confirmados en otras cohortes, aportan información valiosa y aplicable en el manejo de pacientes en la práctica clínica y suponen también un punto de partida para el desarrollo de nuevas hipótesis. La calidad de los datos analizados para nuestros estudios es alta, ya que derivan de registros exhaustivos que reflejan la actividad de una consulta de excelencia en el tratamiento de la patología ocular inflamatoria como es la USIO-HCSC, y de otras consultas especializadas que han permitido analizar numerosas variables novedosas o raramente estudiadas en UNI. Todo esto ha permitido diseñar unos estudios con un análisis estadístico complejo y adecuado. Cabe

destacar, además, que nuestros trabajos incluyen pacientes tratados en consultas multidisciplinarias de oftalmología y reumatología, aspecto que ha demostrado mejorar el manejo de los pacientes con enfermedad ocular inflamatoria (160). Esto, unido a lo anterior, hace que sea probable que estén reflejando una práctica clínica óptima. Entre las variables analizadas se encuentran aquellas asociadas a aspectos claves en el manejo de los pacientes con este tipo de patologías, como son la buena respuesta terapéutica, las causas de suspensión de inmunomoduladores, las tasas de recaídas tras suspensión en aquellos pacientes que hubieran alcanzado mejoría clínica, y la aparición de complicaciones en uveítis usando como referencia los SMB. Además, estos estudios vienen apoyados por la realización de dos RS acerca del tratamiento inmunomodulador de las UNI. Hasta donde podemos saber, nuestros trabajos son los primeros diseñados expresamente para responder a algunas de estas cuestiones, que podemos considerar fundamentales y que suponen un paso necesario para el mejor conocimiento de estas patologías. Creemos por tanto que los hallazgos derivados de nuestros estudios ayudarán al mejor control inflamatorio de los pacientes con UNI, y por tanto de su pronóstico visual y de su calidad de vida.

En resumen, se han evaluado los diferentes aspectos que afectan al uso de inmunomoduladores en pacientes con UNI. El alcance de una buena respuesta terapéutica es el objetivo principal del tratamiento inmunomodulador en uveítis. Hemos identificado factores asociados a esta respuesta que pueden ser tenidos en cuenta a la hora de la elección o cambio de inmunomodulador. Una vez alcanzada esta respuesta, el objetivo es mantenerla con la menor dosis posible de inmunomodulador y/o de corticoterapia por cualquier vía. Antes de plantear la disminución o la suspensión del fármaco, es conveniente haber alcanzado una inactividad mantenida sin glucocorticoides. Nuestro trabajo ha mostrado que, en práctica clínica habitual, la causa más frecuente suspensión del inmunomodulador es la eficacia del fármaco. Sin embargo, hemos podido observar que la tasa de recaída tras suspensión por remisión es alta. La actividad inflamatoria mantenida asocia una mayor tasa de complicaciones en UNI, y, dentro de los SMB, esta tasa es mayor para la coroiditis serpiginosa. Estos hallazgos podrían indicar que el mantenimiento de la inmunosupresión a dosis lo más bajas posibles y sin glucocorticoides podría ser la estrategia más adecuada en UNI, sobre todo en aquellas con afectación del polo posterior y peor pronóstico visual.

7. CONCLUSIONES

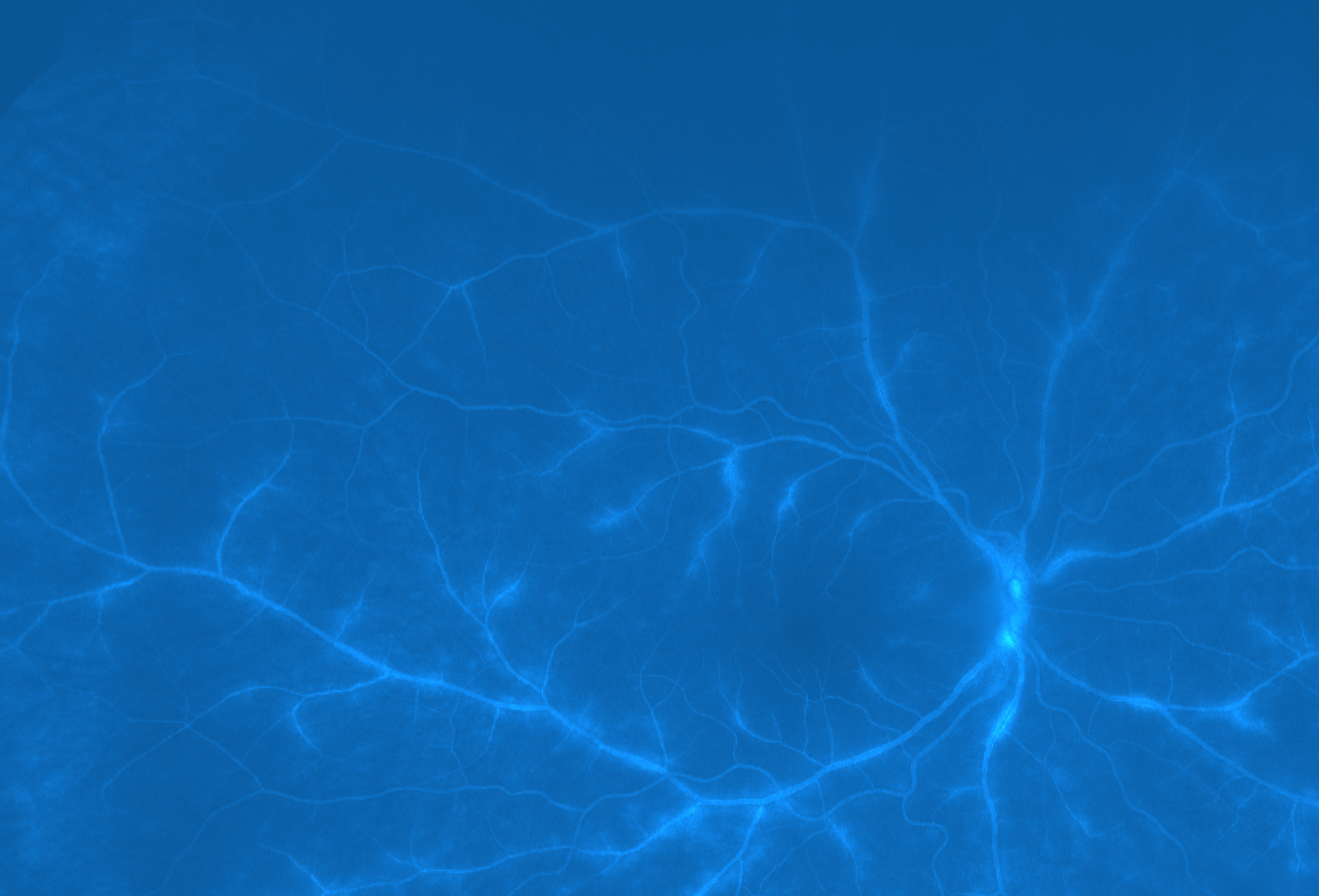


7. CONCLUSIONES

- Existen diferentes fármacos inmunomoduladores que han mostrado eficacia en el tratamiento de las UNI, aunque la calidad de la evidencia es baja y existe una importante falta de homogeneidad entre estudios en cuanto a pacientes incluidos y la definición de las variables analizadas.
- Se ha analizado la tasa de suspensión de inmunomodulador en pacientes con UNI en global y por diferentes causas, encontrando una mediana de supervivencia de 2,5 años durante el primer año de uso.
- La causa principal de suspensión del inmunomodulador fue la eficacia, seguida de ineficacia y de eventos adversos.
- La combinación de tratamientos inmunomoduladores mostró una mayor tasa de suspensión por eficacia, y la combinación con AZA sin biológicos la mayor tasa de suspensión por eventos adversos.
- Se han identificado diferentes variables asociadas con la respuesta terapéutica a inmunomoduladores en pacientes con UNI, lo que puede ayudar a una mejoría tanto en la precisión como en el momento de la indicación del inmunomodulador en uveítis.
- Las recaídas son frecuentes y tempranas tras la suspensión del inmunomodulador en pacientes con UNI.
- Se han identificado factores asociados a recaídas tras suspensión de inmunosupresores en pacientes con UNI. Esto puede ayudar a la decisión del médico a la hora de valorar suspender un inmunomodulador en estos pacientes.

- Se han identificado manifestaciones oculares que pueden relacionarse con un mayor riesgo de aparición de complicaciones en pacientes con coriorretinopatías multifocales inflamatorias o SMB.
- Dentro de las coriorretinopatías multifocales inflamatorias o SMB, la coroiditis serpiginosa presenta el peor pronóstico visual.
- El mantenimiento de la inmunosupresión a dosis lo más bajas posibles y sin glucocorticoides podría ser la estrategia más adecuada en el tratamiento de las UNI, sobre todo en aquellas con afectación del polo posterior y peor pronóstico visual.
- Los estudios presentados proporcionan información valiosa para el manejo de los pacientes con UNI en práctica clínica.

8. BIBLIOGRAFÍA



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol*. 1990;14:303-8.
2. E BM, Rb N. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987;103(2):234-5
3. 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 Rheum*. 1997;40(2):358-70.
4. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-16.
5. Durrani OM, Meads CA, Murray PI. Uveitis: A Potentially Blinding Disease. *Ophthalmologica*. 2004;218(4):223-36.
6. Thorne JE, Skup M, Tundia N, Macaulay D, Revol C, Chao J, et al. Direct and indirect resource use, healthcare costs and work force absence in patients with non-infectious intermediate, posterior or panuveitis. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2016;94(5):e331-9
7. Abásolo L, Prieto-García Á, Díaz-Valle D, Benítez-del-Castillo JM, Pato E, García-Feijoo J, et al. Influence of baseline demographic and clinical characteristics in the visual outcome of intermediate uveitis: a survival analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(12):1651-5.
8. Miseroocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the Worldwide Epidemiology of Uveitis. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(5):705-17.
9. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(1):2-16.

10. 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 Epidemiol.* 2021;28(3):227-36.
11. Brichová M, Svozílková P, Klímová A, Dušek O, Kverka M, Heissigerová J. Microbiome and Uveitides. A review. *Cesk Slov Oftalmol.* 2022;78(2):47-52.
12. Huang XF, Li Z, De Guzman E, Robinson P, Gensler L, Ward MM, et al. Genomewide Association Study of Acute Anterior Uveitis Identifies New Susceptibility Loci. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2020;61(6):3-3.
13. Yang P, Wan W, Du L, Zhou Q, Qi J, Liang L, et al. Clinical features of HLA-B27-positive acute anterior uveitis with or without ankylosing spondylitis in a Chinese cohort. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(2):215-9.
14. Gul A, Ohno S. HLA-B*51 and Behçet Disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012;20(1):37-43.
15. Bousquet E, Duraffour P, Debillon L, Somisetty S, Monnet D, Brézin AP. Birdshot Chorioretinopathy: A Review. *J Clin Med.* 2022;11(16):4772.
16. Brézin AP, Monnet D, Cohen JHM, Levinson RD. HLA-A29 and Birdshot Chorioretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011;19(6):397-400.
17. Yang JY, Goldberg D, Sobrin L. Interleukin-6 and Macular Edema: A Review of Outcomes with Inhibition. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4676.
18. Kniestedt C, Stamper R. Visual acuity and its measurement. *Ophthalmol Clin N Am.* 2003;16(2):155-70.
19. Anderson DR. Standard perimetry. *Ophthalmol Clin North Am.* 2003;16(2):205-12.
20. Burkholder BM, Jabs DA. Uveitis for the non-ophthalmologist. *BMJ.* 2021;372:m4979..
21. Invernizzi A, Cozzi M, Staurenghi G. Optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography in uveitis: A review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2019;47(3):357-71.
22. Adl MA, LeHoang P, Bodaghi B. Use of Fluorescein Angiography in the Diagnosis and Management of Uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2012;52(4):1-12.
23. Pichi F, Neri P, Hay S, Parrulli S, Zicarelli F, Invernizzi A. An en face swept source optical coherence tomography study of the vitreous in eyes with anterior uveitis. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2022;100(3):e820-e826.

24. Mendonça JA, de Figueiredo Torres Caivano R, Casani Rech I, Siste de Almeida Aoki I, Chagas Cavuto C. B-Scan Ultrasound Evaluation for Uveitis in Inflammatory Arthropathies: Systematic Review. *Eur J Rheumatol*. 2023;10(2):71-83.
25. Li CQ, Cho AA, Edward NJ, Edward DP, Fajardo RG, Mafee MF. Magnetic resonance imaging of uveitis. *Neuroradiology*. 2015;57(8):825-32.
26. Rosenbaum JT, Dick AD. The Eyes Have it: A Rheumatologist's View of Uveitis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(10):1533-43.
27. Liu X, Solebo AL, Keane PA, Moore DJ, Denniston AK. Instrument-based tests for measuring anterior chamber cells in uveitis: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2019;8(1):1-7.
28. Muñoz-Gallego A, López-Rosado AMD, de Inocencio J, Tejada-Palacios P. Aproximación diagnóstica en uveítis pediátrica. *Acta Estrabológica*. 2018; 47 (1): 67-76
29. Sève P, Cacoub P, Bodaghi B, Trad S, Sellam J, Bellocq D, et al. Uveitis: Diagnostic work-up. A literature review and recommendations from an expert committee. *Autoimmun Rev*. 2017;16(12):1254-64.
30. de Parisot A, Kodjikian L, Errera MH, Sedira N, Heron E, Pérard L, et al. Randomized Controlled Trial Evaluating a Standardized Strategy for Uveitis Etiologic Diagnosis (ULISSE). *Am J Ophthalmol*. 2017;178:176-85.
31. Hadjadj J, Dechartres A, Chapron T, Assala M, Salah S, Dunogué B, et al. Relevance of diagnostic investigations in patients with uveitis: Retrospective cohort study on 300 patients. *Autoimmun Rev*. 2017;16(5):504-11.
32. Haydinger CD, Ferreira LB, Williams KA, Smith JR. Mechanisms of macular edema. *Front Med*. 2023;10:1128811.
33. Fung AT, Galvin J, Tran T. Epiretinal membrane: A review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2021;49(3):289-308.
34. Al-Ani HH, Sims JL, Niederer RL. Cataract Surgery in Uveitis: Risk Factors, Outcomes, and Complications. *Am J Ophthalmol*. 2022;244:117-24.
35. Pålsson S, Pivodic A, Grönlund MA, Lundström M, Viberg A, Behndig A, et al. Cataract surgery in patients with uveitis: Data from the Swedish National Cataract Register. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2023;101(4):376-383.
36. Kesav N, Palestine AG, Kahook MY, Pantcheva MB. Current management of uveitis-associated ocular hypertension and glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2020;65(4):397-407.

37. Gómez-Gómez A, Loza E, Rosario MP, Espinosa G, Morales JMGR de, Herreras JM, et al. Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with anterior uveitis: A systematic literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(42):e8045.
38. Gómez-Gómez A, Loza E, Rosario MP, Espinosa G, de Morales JMGR, Herrera JM, et al. Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with non-infectious intermediate and posterior uveitis, panuveitis and macular edema: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1299-306.
39. Espinosa G, Muñoz-Fernández S, García Ruiz de Morales JM, Herreras JM, Cordero-Coma M. Documento de recomendaciones de tratamiento de la uveítis anterior no infecciosa. *Med Clínica*. 2017;149(12):552.e1-552.e12.
40. Espinosa G, Herreras JM, Muñoz-Fernández S, García Ruiz de Morales JM, Cordero-Coma M. Recommendations statement on the immunosuppressive treatment of non-infectious, non-neoplastic, non-anterior uveitis. *Med Clin. (Engl Ed)*. 2020;155(5):220.e1-220.e12.
41. Grupo de trabajo del Documento de Recomendaciones sobre Uveítis. Recomendaciones SER sobre Tratamiento de la Uveítis [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2022. [consultado el 25/08/2023] Disponible en [https://www.ser.es/wp-content/uploads/2022/11/Recomendaciones-SER-sobre-Tratamiento-de-la-Uve%C3%ADtis_DEF.pdf](https://www.ser.es/wp-content/uploads/2022/11/Recomendaciones-SER-sobre-Tratamiento-de-la-Uve%C3%ADtis_DEF.pdf).
42. Valdes LM, Sobrin L. Uveitis Therapy: The Corticosteroid Options. *Drugs*. 2020;80(8):765-73.
43. Jabs DA. Immunosuppression for the Uveitides. *Ophthalmology*. 2018;125(2):193-202.
44. Gómez-Gómez A, Madrid-García A, Borrego-Sanz L, Álvarez-Hernández P, Arriola-Villalobos P, Pérez-Sancristobal I, et al. Therapeutic Response After Immunosuppressive Drug Prescription in Non-infectious Uveitis: A Survival Analysis. *Ophthalmol Ther* 2023;12(1):139-153.
45. Gómez-Gómez A, García-González J, Peiteado D, Borrego-Sanz L, Arriola-Villalobos P, Esteban-Ortega M, et al. Inflammatory Relapses after Immunosuppressive Drug Discontinuation in Uveitis Patients: A Survival Analysis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(2):376-87.

46. Borrego-Sanz L, Gómez-Gómez A, Gurrea-Almela M, Esteban-Ortega M, Pato E, Díaz-Valle D, Díaz-Valle T, Muñoz-Fernández S, Rodríguez-Rodríguez L; Madrid Uveitis Study Group. Visual acuity loss and development of ocular complications in white dot syndromes: a longitudinal analysis of 3 centers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(11):2505-2516.
47. Abásolo L, Rosales Z, Díaz-Valle D, Gómez-Gómez A, Peña-Blanco RC, Prieto-García Á, et al. Immunosuppressive Drug Discontinuation in Noninfectious Uveitis From Real-Life Clinical Practice: A Survival Analysis. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:1-8.
48. AEMPS. (2013). Ficha técnica de Ciclosporina. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/68499/FT_68499.html.
49. European Medicines Agency. Humira. EPAR - Product information. European Medicines Agency. 10/10/2022 Humira - EMEA/H/C/000481 - IB/0213 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira#product-information-section>.
50. Chan ESL, Cronstein BN. Methotrexate—how does it really work? *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(3):175-8.
51. Gangaputra SS, Newcomb CW, Joffe MM, Dreger K, Begum H, Artornsombudh P, et al. Comparison Between Methotrexate and Mycophenolate Mofetil Monotherapy for the Control of Noninfectious Ocular Inflammatory Diseases. *Am J Ophthalmol*. 2019;208:68-75.
52. Mohammadi O, Kassim TA. Azathioprine. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
53. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Rosenbaum JT, et al. Azathioprine for Ocular Inflammatory Diseases. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(4):500-509.e2.
54. Tapia C, Nessel TA, Zito PM. Cyclosporine. [Updated 2022 Aug 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. En.
55. Bajwa A, Maleki A, Payal AR, Fandiño A, Padrón MIM, Walsh M, et al. Efficacy and Safety of Infliximab in HLA-B27-associated Ocular Inflammation Refractory or Intolerant to Conventional Immunomodulatory Therapy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2020;15(4):459-469.
56. Kruh JN, Yang P, Suelves AM, Foster CS. Infliximab for the Treatment of Refractory Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology*. 2014;121(1):358-64.
57. Tai F, Mehraban Far P, Pechlivanoglou P, Ramsay LC, Georgakopoulos JR, Sander B, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab and Infliximab for Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology*. 2022;129(3):357-9.

58. van der Horst-Bruinsma IE, Robinson PC, Favalli EG, Verbraak FD, Kim M, Kumke T, et al. Certolizumab Pegol Treatment in Patients with Axial-Spondyloarthritis-Associated Acute Anterior Uveitis: a Narrative Review. *Rheumatol Ther.* 2022;9(6):1481-97.
59. van der Horst-Bruinsma IE, van Bentum RE, Verbraak FD, Deodhar A, Rath T, Hoepken B, et al. Reduction of anterior uveitis flares in patients with axial spondyloarthritis on certolizumab pegol treatment: final 2-year results from the multicenter phase IV C-VIEW study. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X2110038.
60. Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, Rubio-Romero E, Cordero-Coma M, Gallego-Flores A, et al. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multi-center study of 15 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(1):95-101.
61. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(10):3248-52.
62. Wendling D, Paccou J, Berthelot JM, Flipo RM, Guillaume-Czitrom S, Prati C, et al. New Onset of Uveitis During Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment for Rheumatic Diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(3):503-10.
63. Paley MA, Karacal H, Rao PK, Margolis TP, Miner JJ. Tofacitinib for refractory uveitis and scleritis. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2019;13:53-5.
64. 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.
65. Nct. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Filgotinib in Adults With Active Noninfectious Uveitis (HUMBOLDT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03207815>. 2022.
66. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R, Brézin AP, Chee SP, et al. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology.* 2018;125(5):757-73.
67. Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, Gangaputra S, Daniel E, Levy-Clarke GA, et al. Ocular Inflammation in Behçet Disease: Incidence of Ocular Complications and of Loss of Visual Acuity. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(6):828-36.
68. Thorne JE, Woreta F, Kedhar SR, Dunn JP, Jabs DA. Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: Incidence of Ocular Complications and Visual Acuity Loss. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(5):840-846.e2.
69. 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.

70. 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.
71. Galor A, Jabs DA, Leder HA, Kedhar SR, Dunn JP, Peters GB, et al. Comparison of Anti-metabolite Drugs as Corticosteroid-Sparing Therapy for Noninfectious Ocular Inflammation. *Ophthalmology*. 2008;115(10):1826-32.
72. Saadoun D, Wechsler B, Terrada C, Hajage D, Le Thi Huong D, Resche-Rigon M, et al. Azathioprine in severe uveitis of Behçet's disease. *Arthritis Care Res*. 2010;62(12):1733-8.
73. Atienza-Mateo B, Calvo-Río V, Beltrán E, Martínez-Costa L, Valls-Pascual E, Hernández-Garfella M, et al. Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behçet's disease: multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(5):856-64.
74. Calvo-Río V, Blanco R, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, Mesquida M, Adán A, et al. Anti-TNF- α therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2223-31.
75. Riancho-Zarrabeitia L, Calvo-Río V, Blanco R, Mesquida M, Adan AM, Herreras JM, et al. Anti-TNF- α therapy in refractory uveitis associated with sarcoidosis: Multicenter study of 17 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):361-8.
76. Kump LI, Moeller KL, Reed GF, Kurup SK, Nussenblatt RB, Levy-Clarke GA. Behçet's disease: comparing 3 decades of treatment response at the National Eye Institute. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(4):468-72.
77. Bawazeer A, Raffa LH, Nizamuddin SH. Clinical experience with adalimumab in the treatment of ocular Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18(3):226-32.
78. Cuchacovich M, Solanes F, Díaz G, Cermenati T, Avila S, Verdaguer J, et al. Comparison of the Clinical Efficacy of Two Different Immunosuppressive Regimens in Patients with Chronic Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18(3):200-7.
79. Urzua CA, Velasquez V, Sabat P, Berger O, Ramirez S, Goecke A. Earlier immunomodulatory treatment is associated with better visual outcomes in a subset of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2015; 93(6), e475-e480.
80. Fabiani C, Vitale A, Emmi G, Vannozzi L, Lopalco G, Guerriero S, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):183-9.

81. Cantini F, Niccoli Laura, Nannini Carlotta, Kaloudi Olga, CassarÀ Emanuele, Susini Massimo, et al. Efficacy of infliximab in refractory Behçet disease-associated and idiopathic posterior segment uveitis: a prospective, follow-up study of 50 patients. *Biol Targets Ther.* 2011;6:5-12.
82. Niccoli L, Nannini C, Benucci M, Chindamo D, Cassara E, Salvarani C, et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behcet's disease: a 24-month follow-up study. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(7):1161-4.
83. Santos-Gómez M, Calvo-Río V, Blanco R, Beltrán E, Mesquida M, Adán A, et al. The effect of biologic therapy different from infliximab or adalimumab in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: results of a multicentre open-label study. 2016;34(6 Suppl 102):S34-S40
84. Tappeiner C, Mesquida M, Adán A, Anton J, Ramanan AV, Carreno E, et al. Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol.* 2016;43(12):2183-2188.
85. Zulian F, Balzarín M, Falcini F, Martini G, Alessio M, Cimaz R, et al. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor α refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res.* 2010;62(6):821-5.
86. 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
87. Tynjala P, Kotaniemi K, Lindahl P, Latva K, Aalto K, Honkanen V, et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;47(3):339-44.
88. Kotaniemi K, Säilä. Long-term efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:1425-9
89. Cecchin V, Zannin ME, Ferrari D, Pontikaki I, Miserocchi E, Paroli MP, et al. Longterm Safety and Efficacy of Adalimumab and Infliximab for Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol.* 2018;45(8):1167-1172
90. Kalinina Ayuso V, van de Winkel EL, Rothova A, de Boer JH. Relapse Rate of Uveitis Post-Methotrexate Treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(2):217-22.

91. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, Miserocchi E, Pontikaki I, Paroli MP, et al. Safety and Efficacy of Infliximab and Adalimumab for Refractory Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: 1-year Followup Data from the Italian Registry. *J Rheumatol.* 2013;40(1):74-9.
92. Foeldvari I, Nielsen S, Kümmerle-Deschner J, Espada G, Horneff G, Bica B, et al. Tumor Necrosis Factor- α Blocker in Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Second-line Agents: Results of a Multinational Survey. *J Rheumatol.* 2007;34(5):1146-50.
93. Pujari SS, Kempen JH, Newcomb CW, Gangaputra S, Daniel E, Suhler EB, et al. Cyclophosphamide for Ocular Inflammatory Diseases. *Ophthalmology.* 2010;117(2):356-65.
94. Deitch I. The effect of anti-tumor necrosis factor alpha agents on the outcome in pediatric uveitis of diverse etiologies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(4):801-808.
95. Samson CM, Waheed N, Baltatzis S, Foster CS. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients. *Ophthalmology.* 2001;108(6):1134-9
96. Baker KB, Spurrier NJ, Watkins AS, Smith JR, Rosenbaum JT. Retention time for corticosteroid-sparing systemic immunosuppressive agents in patients with inflammatory eye disease. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(12):1481-5.
97. Thorne JE, Jabs DA, Qazi FA, Nguyen QD, Kempen JH, Dunn JP. Mycophenolate Mofetil Therapy for Inflammatory Eye Disease. *Ophthalmology.* 2005;112(8):1472-7.
98. Thorne JE, Woreta FA, Jabs DA, Anhalt GJ. Treatment of Ocular Mucous Membrane Pemphigoid with Immunosuppressive Drug Therapy. *Ophthalmology.* 2008;115(12):2146-2152.e1.
99. Goldstein DA, Fontanilla FA, Kaul S, Sahin O, Tessler HH. Long-term Follow-up of Patients Treated with Short-term High-dose Chlorambucil for Sight-threatening Ocular Inflammation. 2002;109(2):370-7.
100. Quillen DA, Davis JB, Gottlieb JL, Blodi BA, Callanan DG, Chang TS, et al. The white dot syndromes. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(3):538-50.
101. Mount GR, Kaufman EJ. White Dot Syndromes. [Updated 2023 Mar 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
102. Crawford CM, Igboeli O. A Review of the Inflammatory Chorioretinopathies: The White Dot Syndromes. *ISRN Inflamm.* 2013;2013:1-9.
103. Gass JD. Are acute zonal occult outer retinopathy and the white spot syndromes (AZOOR complex) specific autoimmune diseases? *Am J Ophthalmol.* 2003;135(3):380-1.

104. Neri P, Herbort CP, Hedayatfar A, Tugal-Tutkun I, Cimino L, Urzua CA, et al. "White dot syndromes", an inappropriate and outdated misnomer. *Int Ophthalmol*. 2022;42(1):1-6.
105. Abu-Yaghi NE, Hartono SP, Hodge DO, Pulido JS, Bakri SJ. White Dot Syndromes: A 20-year Study of Incidence, Clinical Features, and Outcomes. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011;19(6):426-30.
106. Gass JDM. Vitiliginous Chorioretinitis. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(10):1778-87.
107. Levinson R, Gonzales C. Birdshot retinochoroidopathy: immunopathogenesis, evaluation, and treatment. *Ophthalmol Clin N Am*. 2002;15(3):343-50.
108. Akpek EK, Jabs DA, Tessler HH, Joondeph BC, Foster CS. Successful treatment of serpiginous choroiditis with alkylating agents. *Ophthalmology*. 2002;109(8):1506-13.
109. Michel SS, Ekong A, Baltatzis S, Foster CS. Multifocal choroiditis and panuveitis: immunomodulatory therapy. *Ophthalmology*. 2002;109(2):378-83.
110. Nazari Khanamiri H, Rao NA. Serpiginous Choroiditis and Infectious Multifocal Serpiginoid Choroiditis. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(3):203-32.
111. Thorne JE, Jabs DA, Peters GB, Hair D, Dunn JP, Kempen JH. Birdshot Retinochoroidopathy: Ocular Complications and Visual Impairment. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(1):45.e1-45.e8.
112. Leung TG, Moradi A, Liu D, Nguyen QD, Dunn JP, Burkholder B, et al. Clinical features and incidence rate of ocular complications in punctate inner choroidopathy. *Retina*. 2014;34(8):1666-74.
113. Shantha JG, Ho VY, Patel P, Forooghian F, Yeh S. Choroidal Neovascularization Associated With Birdshot Chorioretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47(5):450-7.
114. Rouvas A, Petrou P, Douvali M, Ntouraki A, Vergados I, Georgalas I, et al. Intravitreal ranibizumab for the treatment of inflammatory choroidal neovascularization. *Retina*. 2011;31(5):871-9.
115. Spaide RF, Freund KB, Slakter J, Sorenson J, Yannuzzi LA, Fisher Y. Treatment of subfoveal choroidal neovascularization associated with multifocal choroiditis and panuveitis with photodynamic therapy. *Retina*. 2002;22(5):545-9.
116. Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group, Kempen JH, Al-taweel MM, Holbrook JT, Jabs DA, Louis TA, et al. Randomized comparison of systemic

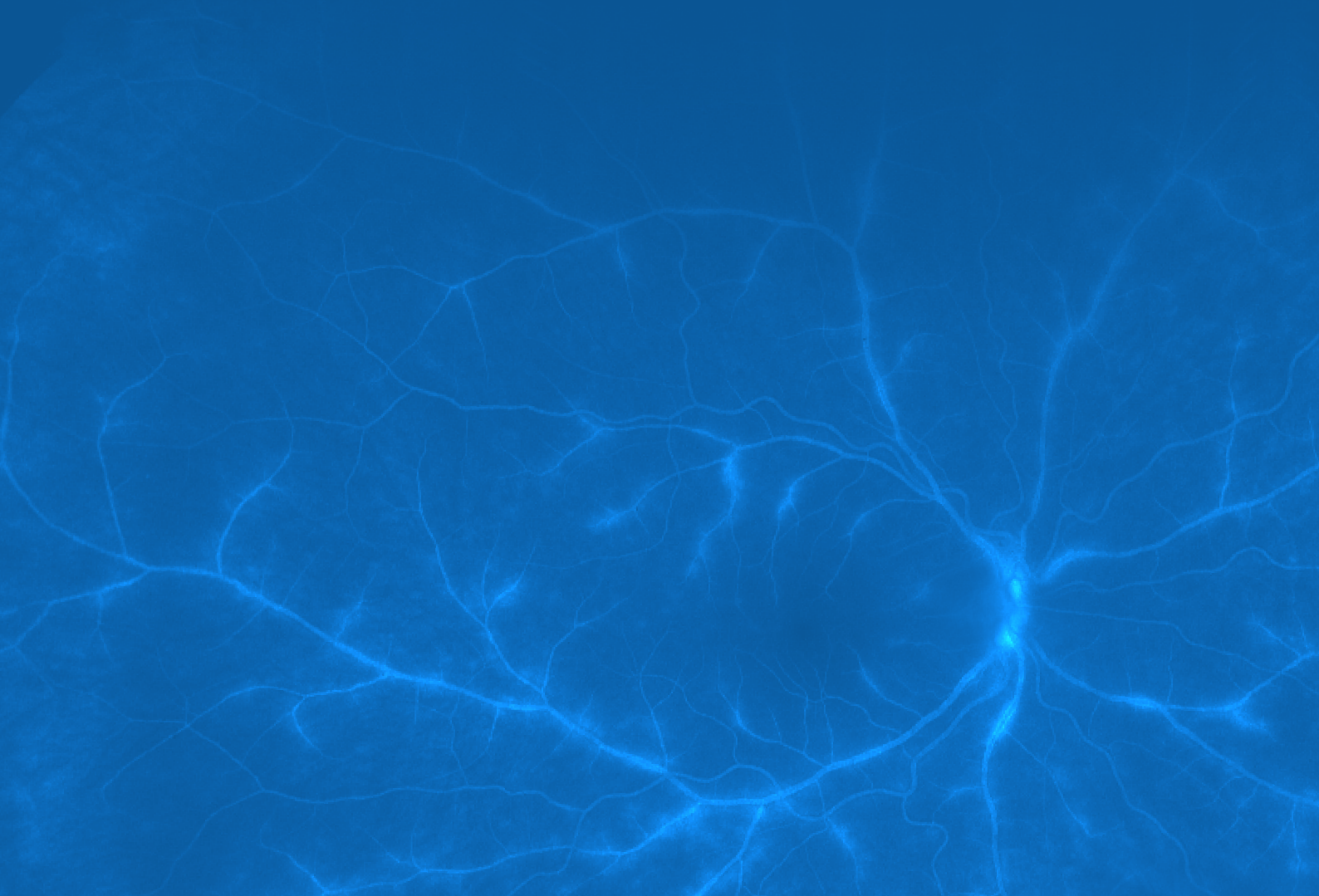
- anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology*. 2011;118(10):1916-26.
117. Jampol LM, Becker KG. White spot syndromes of the retina: a hypothesis based on the common genetic hypothesis of autoimmune/inflammatory disease. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(3):376-9.
 118. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification Criteria for Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy. *Am J Ophthalmol*. 2021;228:174-181.
 119. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification Criteria For Multiple Evanescent White Dot Syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2021;228:198-204.
 120. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457-81.
 121. Bellera CA, MacGrogan G, Debled M, de Lara CT, Brouste V, Mathoulin-Pélissier S. Variables with time-varying effects and the Cox model: Some statistical concepts illustrated with a prognostic factor study in breast cancer. *BMC Med Res Methodol*. 2010;10(1):1-12.
 122. Kempen JH, Daniel E, Gangaputra S, Dreger K, Jabs DA, Kaçmaz RO, et al. Methods for Identifying Long-Term Adverse Effects of Treatment in Patients with Eye Diseases: The Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE) Cohort Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2008;15(1):47-55.
 123. Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, Pujari SS, Kaçmaz RO, Levy-Clarke GA, et al. Mycophenolate Mofetil for Ocular Inflammation. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):423-432.e2.
 124. Kempen JH, Gewaily DY, Newcomb CW, Liesegang TL, Kaçmaz RO, Levy-Clarke GA, et al. Remission of Intermediate Uveitis: Incidence and Predictive Factors. *Am J Ophthalmol*. 2016;164:110-117.e2.
 125. Artornsombudh P, Pistilli M, Foster CS, Pujari SS, Gangaputra SS, Jabs DA, et al. Factors Predictive of Remission of New-Onset Anterior Uveitis. *Ophthalmology*. 2014;121(3):778-84.
 126. Celiker H, Kazokoglu H, Direskeneli H. Factors Affecting Relapse and Remission in Behçet's Uveitis Treated with Interferon Alpha2a. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2019;35(1):58-65.

127. Sobrin L, Pistilli M, Dreger K, Kothari S, Khachatryan N, Artornsombudh P, et al. Factors Predictive of Remission of Chronic Anterior Uveitis. *Ophthalmology*. 2020;127(6):826-34.
128. Erckens RJ, Mostard RLM, Wijnen PAHM, Schouten JS, Drent M. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(5):713-20.
129. Lee RWJ, Greenwood R, Taylor H, Amer R, Biester S, Heissigerova J, et al. A Randomized Trial of Tacrolimus versus Tacrolimus and Prednisone for the Maintenance of Disease Remission in Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1223-30.
130. Ida Y, Takeuchi M, Ishihara M, Shibuya E, Yamane T, Hasumi Y, et al. An open-label, prospective, single-arm study of switching from infliximab to cyclosporine for refractory uveitis in patients with Behçet's disease in long-term remission. *Jpn J Ophthalmol*. 2021;65(6):843-8.
131. Ashkenazy N, Saboo US, Robertson ZM, Cao J. The effect of patient compliance on remission rates in pediatric noninfectious uveitis. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019;23(6):334.e1-334.e6.
132. Saboo US, Metzinger JL, Radwan A, Arcinue C, Parikh R, Mohamed A, et al. Risk factors associated with the relapse of uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis: a preliminary report. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus JAAPOS*. 2013;17(5):460-4.
133. Kramer M, Monselise Y, Bahar I, Cohen Y, Weinberger D, Goldenberg-Cohen N. Serum Cytokine Levels in Active Uveitis and Remission. *Curr Eye Res*. 2007;32(7-8):669-75.
134. Fujimori K, Oh-i K, Takeuchi M, Yamakawa N, Hattori T, Kezuka T, et al. Circulating neutrophils in Behçet disease is resistant for apoptotic cell death in the remission phase of uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(2):285-90.
135. Gilbert RM, Zhang X, Sampson RD, Ehrenstein MR, Nguyen DX, Chaudhry M, et al. Clinical Remission of Sight-Threatening Non-Infectious Uveitis Is Characterized by an Upregulation of Peripheral T-Regulatory Cell Polarized Towards T-bet and TIGIT. *Front Immunol*. 2018;9:907.
136. Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, Mesquida M, Adán A, et al. Successful Optimization of Adalimumab Therapy in Refractory Uveitis Due to Behçet's Disease. *Ophthalmology*. 2018;125(9):1444-51.
137. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Giulio Favalli E, et al. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(2):183-92.

138. Eurelings LEM, Missotten TOAR, van Velthoven MEJ, van Daele PLA, van Laar JAM, van Hagen PM, et al. Long-Term Follow-up of Patients With Uveitis Treated With Adalimumab: Response Rates and Reasons for Discontinuation of Therapy. *Am J Ophthalmol.* 2022;240:194-204.
139. Kearsley-Fleet L, Baildam E, Beresford MW, Douglas S, Foster HE, Southwood TR, et al. Successful stopping of biologic therapy for remission in children and young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(5):1926-1935.
140. Souto A, Maneiro JR, Gómez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(3):523-34.
141. Grunwald L, Newcomb CW, Daniel E, Kaçmaz RO, Jabs DA, Levy-Clarke GA, et al. Risk of Relapse in Primary Acute Anterior Uveitis. *Ophthalmology.* 2011;118(10):1911-5.
142. Edelsten C. 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(1):51-6.
143. Thorne JE, Woreta FA, Jabs DA, Anhalt GJ. Treatment of Ocular Mucous Membrane Pemphigoid with Immunosuppressive Drug Therapy. *Ophthalmology.* 2008;115(12):2146-2152.e1.
144. Goldstein DA, Fontanilla FA, Kaul S, Sahin O, Tessler HH. Long-term Follow-up of Patients Treated with Short-term High-dose Chlorambucil for Sight-threatening Ocular Inflammation. 2002;109(2):370-7.
145. Donaldson MJ, Pulido JS, Herman DC, Diehl N, Hodge D. Pars Planitis: A 20-Year Study of Incidence, Clinical Features, and Outcomes. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(6):812-817.e2.
146. Kim JS, Knickelbein JE, Nussenblatt RB, Sen HN. Clinical Trials in Noninfectious Uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2015;55(3):79-110.
147. Choi B, Park HJ, Song YK, Oh YJ, Kim IW, Oh JM. The risk of newly diagnosed cancer in patients with rheumatoid arthritis by TNF inhibitor use: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):191.
148. Russell JF, Pichi F, Scott NL, Hartley MJ, Bell D, Agarwal A, et al. Masqueraders of multiple evanescent white dot syndrome (MEWDS). *Int Ophthalmol.* 2020;40(3):627-38.
149. Essilfie J, Bacci T, Abdelhakim AH, Ramtohum P, Turchi F, Freund KB, et al. Are there two forms of multiple evanescent white dot syndrome? *Retina.* 2022;42(2):227-35.

150. Thorne JE, Jabs DA, Peters GB, Hair D, Dunn JP, Kempen JH. Birdshot Retinochoroidopathy: Ocular Complications and Visual Impairment. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(1):45.e1-45.e8.
151. Touhami S, Fardeau C, Vanier A, Zambrowski O, Steinborn R, Simon C, et al. Birdshot Retinochoroidopathy: Prognostic Factors of Long-term Visual Outcome. *Am J Ophthalmol.* 2016;170:190-6.
152. Benson WE, Rothova A, Berendschot TT, Probst K, van Kooij B, Baarsma GS. Birdshot chorioretinopathy: long-term manifestations and visual prognosis. *Ophthalmology.* 2004;111(5):954-9.
153. Thorne JE, Wittenberg S, Jabs DA, Peters GB, Reed TL, Kedhar SR, et al. Multifocal Choroiditis with Panuveitis. *Ophthalmology.* 2006;113(12):2310-6.
154. Leung TG, Moradi A, Liu D, Nguyen QD, Dunn JP, Burkholder B, et al. Clinical features and incidence rate of ocular complications in punctate inner choroidopathy. *Retina.* 2014;34(8):1666-74.
155. Niederer RL, Gilbert R, Lightman SL, Tomkins-Netzer O. Risk Factors for Developing Choroidal Neovascular Membrane and Visual Loss in Punctate Inner Choroidopathy. *Ophthalmology.* 2018;125(2):288-94.
156. Fung AT, Pal S, Yannuzzi NA, Christos P, Cooney M, Slakter JS, et al. Multifocal Choroiditis Without Panuveitis: Clinical Characteristics and Progression. *Retina.* 2014;34(1):98-107.
157. Shimada H, Yuzawa M, Hirose T, Nakashizuka H, Hattori T, Kazato Y. Pathological findings of multifocal choroiditis with panuveitis and punctate inner choroidopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2008;52(4):282-8.
158. Toniolo J, Hall AJ, Sims J, Fraser-Bell S, Khan J, Younan C, et al. Retrospective analysis of the natural history and management of serpiginous choroiditis in Australia and New Zealand: Serpiginous choroiditis. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2014;42(7):656-64.
159. Beltrán Catalán E, Brito García N, Pato Cour E, Muñoz Fernández S, Gómez Gómez A, Díaz Valle D, et al. Recomendaciones SER sobre el tratamiento de la uveítis. *Reumatol Clin.* 2023;19(9), 465-477.
160. Ross BX, Habhab S, Syeda S, Baiyasi A, Benchaala I, Okeagu C, et al. Patient Clinical Outcomes in Standalone Versus a Combined Ophthalmology-rheumatology Uveitis Clinic. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2022;12(1):36.

**MATERIAL
SUPPLEMENTARIO**



ARTÍCULO S1.

Immunosuppressive Drug Discontinuation in Noninfectious Uveitis From Real-Life Clinical Practice: A Survival Analysis

Suspensión de fármacos inmunosupresores en uveítis no infecciosa en práctica clínica real: un análisis de supervivencia

Autores: Abásolo L, Rosales Z, Díaz-Valle D, Gómez-Gómez A, Peña-Blanco RC, Prieto-García Á, Benítez-Del-Castillo JM, Pato E, García-Feijoo J, Fernández-Gutiérrez B, Rodríguez-Rodríguez L.

Objetivo: valorar la tasa de suspensión de fármacos inmunomoduladores (IM) en paciente con uveítis en práctica clínica real, y compara esta tasa entre IMs.

Métodos: se trata de un estudio longitudinal retrospectivo que incluye pacientes con UNI atendidos en un centro de referencia (USIO-HCSC) entre 1989 y 2015, que estuvieran en tratamiento con inmunomoduladores (CsA, MTX, AZA, inhibidores del TNF- α u otros). La variable primaria fue la suspensión de todos los inmunomoduladores debido a eficacia clínica, ineficacia, reacciones adversas farmacológicas y otras causas médicas. Se estimaron las tasas de suspensión por 100 pacientes-año. Se analizaron las variables asociadas con causas específicas de suspensión utilizando modelos bivariados y multivariados de Cox.

Resultados: se incluyeron 110 pacientes con un tiempo total de seguimiento de 665,2 pacientes-año y una media de seguimiento de 4,4 años (IQR 2.5–9.1). Se analizaron características clínicas y demográficas. El fármaco más utilizado fue CsA (73 pacientes; 66.4%), seguido de MTX (52; 47.3%), e inhibidores del TNF- α (34; 30.9%), AZA (34; 30.9%), y otros IM (9; 8.2%). Considerando cada fármaco de forma separada y que cada paciente podía recibir la misma medicación varias veces, se registraron 228 ciclos de IM. Considerando el IM particular o la combinación prescrita, se observaron 263 ciclos de tratamiento: 190 (72.2%) en monoterapia, 66 (25.1%) con 2 IM, y 7 (2.7%) con 3 fármacos. El curso más frecuente fue CsA en monoterapia (79 cursos; 30.0%), seguido de MTX en monoterapia (52; 19.8%), IM biológicos y no biológicos en combinación (47; 17.9%), AZA en monoterapia (33; 12.6%),

IM no biológicos en combinación (26; 9.9%), inhibidores del TNF- α en monoterapia (21; 8.0%), y otros IM (5; 1.9%). Se encontraron 136 suspensiones, sobre todo debido a eficacia clínica (52 pacientes; 38.2%), ineficacia (36; 26.5%), EA (31; 22.8%), y otras causas médicas (17; 12.5%). Los EA más frecuentes fueron intolerancia digestiva, aumento de enzimas hepáticas, deterioro de la función renal e infecciones. La tasa de supervivencia media (IC 95%) fue de 2.5 (1.8– 3.3) años, y las tasas de retención a 1, 5, 10, y 15 años fueron 74% (65–81), 31% (24–39), 16% (11–23), y 6% (3–10), respectivamente. Las tasas generales crudas con CI 95% para la suspensión por todas las causas y por causas específicas (eficacia clínica, ineficacia, EA, y otras causas) por 100 pacientes-año fueron 20.4 [17.3–24.2], 7.8 [6.0–10.3], 5.4 [3.9–7.5], 4.7 [3.3–6.6], y 2.6 [1.6–4.1], respectivamente. Cuando se compararon las tasas de suspensión por todas las causas entre IM, se observó que los inhibidores del TNF- α tenían la tasa más alta (21.7 [14.9–31.6]), seguido de AZA (20.5 [14.1–29.7]), CSA (19.7 [15.0–25.8]), y MTX (10.7 [7.3–15.6]). Inhibidores del TNF- α , AZA, y CsA mostraron las TS más altas por eficacia clínica, ineficacia y EA, respectivamente. En el análisis de regresión de Cox multivariado, se observó que la suspensión previa debida a eficacia clínica se asoció de forma significativa e independiente con una tasa más baja de suspensión debido a eficacia clínica. De forma adicional, la monoterapia con inhibidores del TNF- α se asoció con un riesgo más alto de suspensión debido a eficacia clínica comparado con monoterapia con CSA, MTX, o AZA ($P = 1.3 \times 10^{-4}$, $P = 4.5 \times 10^{-4}$, y $P = 1.2 \times 10^{-4}$, respectivamente). Además, la terapia combinada se asoció con una mayor TS, pero las diferencias fueron estadísticamente significativas solo cuando se compararon con AZA frente a la combinación de biológico y no biológico ($P = 3.2 \times 10^{-4}$) y frente a la combinación de no biológicos ($P = 1.5 \times 10^{-3}$). No se observaron diferencias entre monoterapia con inhibidores del TNF- α y terapia combinada con o sin fármacos biológicos. La alta TS asociada con inhibidores del TNF- α en monoterapia estaba probablemente relacionada con regímenes de tratamiento con IFX utilizado en los primeros años de la década de los 2000. En cuanto a suspensión por EA, la presencia de enfermedad sistémica se asoció de forma significativa e independiente con una mayor TS. Por el contrario, la edad no mostró asociación significativa. En relación con el tratamiento, la terapia combinada con fármacos no biológicos se asoció con una tasa mayor de suspensión, comparado con MTX en monoterapia. Cuando se dividieron las combinaciones de fármacos entre aquellas con o sin AZA, se observó que solo aquellos con AZA se asociaron significativamente con una mayor TS. Por último, en el modelo multivariado de suspensión debido a ineficacia, ninguna variable mostró asociación significativa tras el ajuste.

Immunosuppressive Drug Discontinuation in Noninfectious Uveitis From Real-Life Clinical Practice: A Survival Analysis



LYDIA ABÁSULO, ZULEMA ROSALES, DAVID DÍAZ-VALLE, ALEJANDRO GÓMEZ-GÓMEZ, RAYMA C. PEÑA-BLANCO, ÁNGELA PRIETO-GARCÍA, JOSÉ MANUEL BENÍTEZ-DEL-CASTILLO, ESPERANZA PATO, JULIÁN GARCÍA-FEIJOO, BENJAMÍN FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ, AND LUIS RODRIGUEZ-RODRIGUEZ

- **PURPOSE:** To assess in uveitis patients the rate of immunosuppressive drug (ISD) discontinuation in real-life clinical practice, comparing this rate among ISDs.
- **DESIGN:** Longitudinal retrospective cohort study.
- **METHODS:** We included uveitis patients attending a tertiary eye referral center from Madrid (Spain) between 1989 and 2015, prescribed any ISDs (cyclosporine, methotrexate, azathioprine, anti-TNF drugs, or others). Our main outcome was discontinuation of all ISDs owing to clinical efficacy, inefficacy, adverse drug reaction (ADR), and other medical causes. Discontinuation rates (DRs) per 100 patient-years were estimated. Variables associated with specific-cause discontinuations were analyzed using Cox bivariate and multivariate models.
- **RESULTS:** We analyzed 110 patients with 263 treatment courses and 665.2 patient-years of observation. Cyclosporine (66.4%), methotrexate (47.3%), azathioprine (30.9%), and anti-TNFs (30.9%) were the most frequently used ISDs. Treatment was suspended in 136 cases (mostly owing to clinical efficacy [38.2%], inefficacy [26.5%], and ADRs [22.8%]). All-cause DR with 95% confidence interval was 20.4 [17.3–24.2]. Retention rates at 1 and 10 years were 74% and 16%, respectively. In the multivariate analysis, combined treatment exhibited higher DRs owing to clinical efficacy than other ISDs in monotherapy. Conversely, nonbiologic combination therapy with azathioprine exhibited the highest DR owing to ADRs.
- **CONCLUSIONS:** Clinical efficacy was the most frequent cause for ISD discontinuation, followed by inefficacy and ADRs. DR owing to efficacy was higher for combination

therapy. Furthermore, nonbiologic combination therapy with azathioprine was associated with a higher DR owing to ADRs. (*Am J Ophthalmol* 2016;169:1–8. © 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.)

UVEITIS COMPRISES A DIVERSE GROUP OF INFLAMMATORY diseases affecting the uvea and adjacent tissues. Its exact pathogenesis is unclear, but evidence suggests an immune-mediated cause for noninfectious uveitis.¹

Uveitis patients are at risk for developing substantial and sometimes permanent visual loss, and uveitis is the third most common cause of vision impairment in the developed world, accounting for 10%–15% of all cases of total blindness.^{1–3} Therefore, its correct management is essential for preserving visual function and avoiding ocular and extraocular morbidity. Patients are usually treated based on the presence of signs of inflammatory activity using a stepwise protocol, corticosteroids being its cornerstone. However, in case of inadequate response (incomplete response to high doses and/or inability to maintain control of inflammation with low doses) and/or dose-dependent side effects, the addition of immunosuppressive drugs (ISDs) is needed to achieve a sustained control of the inflammatory process and/or to reduce corticosteroid use. Furthermore, certain conditions benefit from an early initiation of these therapies.⁴

Most of the data regarding efficacy, tolerability, and discontinuation rates (DRs) of ISDs in uveitis patients come from clinical trials.^{5–12} However, trial settings are different from day-to-day clinical practice, limiting the validity of the extrapolated data to patients in daily practice.¹³ Furthermore, data from observational studies in uveitis are scarce.^{14–16}

The objective of our work was to describe the rate of ISD discontinuation in real-life clinical practice using a cohort of uveitis patients attending a tertiary care outpatient clinic, to compare the DRs among the most frequent ISDs used, and to analyze the influence of several demographic and disease-related variables in the DRs.

AJO.com

Supplemental Material available at AJO.com.

Accepted for publication Jun 2, 2016.

From the Rheumatology Department (L.A., Z.R., A.G.-G., R.C.P.-B., A.P.-G., E.P., B.F.-G., L.R.-R.), Health Research Institute (IdISSC) (L.A., D.D.-V., J.M.B.-C., J.G.-F., B.F.-G., L.R.-R.), and Ophthalmology Department (D.D.-V., J.M.B.-C., J.G.-F.), Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain; and Cooperative Research Network on Age-Related Ocular Pathology, Visual and Life Quality, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain (D.D.-V., J.M.B.-C., J.G.-F.).

Inquiries to Lydia Abásulo, Rheumatology Department, Hospital Clínico San Carlos, c\ Prof. Martín Lagos, s/n, 20840 Madrid, Spain; e-mail: labasolo@salud.madrid.org

LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Una revisión sistemática (RS), es un artículo de «síntesis de la evidencia disponible», en el que se realiza una revisión de aspectos cuantitativos y cualitativos de estudios primarios, con el objetivo de resumir la información existente respecto de un tema en particular. En el contexto de esta tesis, se han realizado dos revisiones sistemáticas acerca del tratamiento de las UNI tanto anteriores (37) como no anteriores (38). Estas revisiones han sido utilizadas posteriormente para la elaboración de unas guías terapéuticas publicadas por la Sociedad Española de In inflamación Ocular (SEIO) para el tratamiento tanto de las uveítis anteriores (39) como de las no anteriores (40)

A continuación, describiremos brevemente la metodología seguida para la realización de estas RS. Los pasos a seguir para la elaboración de este tipo de artículos son los siguientes:

Planteamiento de la pregunta de investigación en la revisión sistemática

La pregunta de investigación es fundamental en el desarrollo de una RS. Debe formularse en base al formato “PICO”: Paciente o población, Intervención o exposición de interés, Comparador si se trata de una pregunta que incluye estudios comparativos, y *Outcomes* o resultados de interés.

En base a esa pregunta, se realiza una búsqueda y localización de los estudios relevantes para responderla, a través de la aplicación de estrategias de búsqueda específicas en las diferentes bases de datos bibliográficas, que permitirán obtener los títulos y resúmenes de los potenciales estudios primarios. Las bases de datos más utilizadas son MEDLINE, EMBASE, CENTRAL o CINAHL. Las búsquedas se complementan con búsquedas manuales en los listados bibliográficos en los estudios seleccionados en las fases posteriores de la revisión, registros de estudios en curso y con la consulta a expertos en el campo de estudio o industria.

Selección de los estudios: mediante criterios de inclusión y exclusión definidos previamente en el protocolo. El proceso de selección o cribado se realiza en un primer lugar por lectura del título y resumen de los estudios identificados. A continuación, se realiza la lectura del texto completo de los artículos previamente seleccionados, para decidir su inclusión definitiva. La selección de

los estudios se realiza generalmente por dos revisores de forma independiente, pero en el caso de que haya discrepancias acerca de la inclusión o exclusión de un artículo, se debe contar con la participación de un tercer revisor experimentado que tome una decisión definitiva. El proceso de búsqueda y selección de estudios debe quedar documentado e informado generalmente a través de un diagrama de flujo estandarizado (Diagrama PRISMA).

Extracción/recogida de datos de los estudios primarios seleccionados.

Debe contener información sobre el diseño del estudio, intervención de interés e intervención control, adherencia al tratamiento y las pérdidas en el seguimiento, las características de la población estudiada, los resultados y definición de las medidas de resultado y la calidad metodológica de los estudios

Evaluación crítica: se debe llevar a cabo una evaluación y de interpretación de la evidencia a través del análisis sistemático de su validez para la interpretación de los resultados del estudio. Comprende la evaluación de la validez interna o calidad metodológica y de la validez externa o generalización de los resultados. Existen escalas que permiten puntuar los ítems que evalúan e incluso dar una puntuación global por estudio (Escala Jadad, por ejemplo).

Síntesis de los datos/resultados relevantes para responder a la pregunta y presentación de los resultados dando una idea concreta de la evidencia disponible y de su grado de calidad o certeza. La síntesis puede ser tanto cualitativa como cuantitativa o meta-análisis, o mediante ambos métodos de síntesis. La presentación de los resultados resumidos de los estudios primarios que hayan sido obtenidos mediante una metodología sistemática y reproducible constituye en sí misma una síntesis cualitativa, que suele incluir la presentación de la información relevante en forma de tablas. Para poder realizar la síntesis cuantitativa o meta-análisis se deberá previamente valorar su grado de homogeneidad clínica y metodológica.

Valoración de la calidad de la evidencia. Dado que la revisión sistemática estaba destinada a ser utilizada para el establecimiento de recomendaciones respecto a la adopción del procedimiento médico o intervención sanitaria, se determinó la calidad de la evidencia encontrada o grado de confianza que se puede depositar en las estimaciones de los efectos mediante la escala del Centro de Medicina Basado en la Evidencia de Oxford (OCEBM).

ARTÍCULO S2.

Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with anterior uveitis: a systematic literature review

Eficacia y seguridad de los fármacos inmunomoduladores en pacientes con uveítis anterior: una revisión sistemática de la literatura.

Autores: Alejandro Gómez-Gómez, Estibaliz Loza, Maria Piedad Rosario, Gerard Espinosa, José M. García Ruiz de Morales, Jose M. Herreras, Santiago Muñoz-Fernández, Miguel Cordero-Coma.

Antecedentes: Las UNI anteriores son enfermedades que pueden afectar negativamente a la visión y que a menudo requieren el uso de medicamentos inmunomoduladores para su manejo.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de los medicamentos inmunomoduladores en pacientes con UNI anteriores.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática en las bases de datos Medline (1961 hasta marzo de 2016), Embase (1961 hasta marzo de 2016) y la Biblioteca Cochrane (hasta marzo de 2016), además de una búsqueda manual complementaria. Los criterios de selección fueron los siguientes: (población) pacientes con AU no infecciosa, adultos; (intervención) medicamentos inmunomoduladores (cualquier dosis, régimen, vía de administración, duración del tratamiento); (resultado) control de la inflamación, efecto de ahorro de esteroides, brotes de AU, eventos adversos, etc.; (diseño del estudio) revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales. La calidad de los estudios se evaluó utilizando la escala de Jadad y según el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (actualización 2009).

Resultados: Se incluyeron 13 estudios de calidad entre moderada y baja, con una duración media que osciló entre 5 meses y 20 años, y un número de pacientes con UA que varió

desde 9 hasta 274. Las características demográficas y clínicas de los pacientes fueron muy heterogéneas. En la mayoría de los casos, los criterios de clasificación anatómica de las uveítis y las definiciones de resultados no estaban claramente definidos. Algunos de los estudios solo incluyeron pacientes con UA asociada a una enfermedad sistémica, en su mayoría espondiloartritis, mientras que otros incluyeron poblaciones mixtas (pacientes con UNI idiopática y con enfermedades sistémicas asociadas), y en algunos artículos estos datos no fueron descritos. Tras analizar los estudios, se encontró que MTX, CsA, AZA, ADA y golimumab podrían prevenir los brotes de UA, mejorar la inflamación ocular y la agudeza visual, y disminuir las dosis de esteroides sistémicos.

Conclusiones: A pesar de la falta de evidencia robusta, MTX, CsA, AZA, ADA y golimumab podrían ser efectivos en pacientes con UA.

Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with anterior uveitis

A systematic literature review

Alejandro Gómez-Gómez, MD^{a,b}, Estíbaliz Loza, MD PhD^c, María Piedad Rosario, MD PhD^a, Gerard Espinosa, MD PhD^d, José M. García Ruiz de Morales, MD PhD^e, Jose M. Herreras, MD PhD^f, Santiago Muñoz-Fernández, MD PhD^{b,g}, Miguel Cordero-Coma, MD PhD^{h,*}

Abstract

Background: To assess the efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with noninfectious anterior uveitis (AU).

Methods: Systematic review of studies were retrieved from Medline (1961 to March 2016), Embase (1961 to March 2016), and Cochrane Library (up to March 2016), and a complementary hand search was also performed. The selection criteria were as follows: (population) noninfectious AU patients, adults; (intervention) immunomodulatory drugs (any dose, regimen, route of administration, duration of treatment); (outcome) control of inflammation, steroid-sparing effect, AU flares, adverse events, and so on; (study design) systematic literature reviews, randomized controlled trials, and observational studies. The study quality was assessed using the Jadad scale and according to The Oxford Centre for Evidence-based Medicine (update 2009).

Results: We included 13 studies of moderate-poor quality, with a mean duration from 5 months to 20 years, and number of AU patients ranging from 9 to 274. Patient's demographic and clinical characteristics were very heterogeneous. In most cases, uveitis anatomic classification criteria and outcomes definitions were unclear. Some of the studies only included AU patients with a systemic disease associated, mostly spondyloarthritis, others, mixed populations (idiopathic and systemic disease associated patients), and in some articles this data is not described. We found that methotrexate, cyclosporine A, azathioprine, adalimumab, and golimumab might prevent AU flares, improve ocular inflammation and visual acuity, and decrease systemic steroids doses.

Conclusions: Although there is a lack of robust evidence, methotrexate, cyclosporine A, azathioprine, adalimumab, and golimumab might be effective in AU patients.

Abbreviations: ADA = adalimumab, AE = adverse events, AS = ankylosing spondylitis, AU = anterior uveitis, AZA = azathioprine, CsA = cyclosporine A, GLM = golimumab, g = gram, mg = milligram, MTX = methotrexate, RCT = randomized controlled trials, SLR = systematic literature review, SpA = spondyloarthritis, SSZ = salazopyrin, TNF- α = tumor necrosis factor-alpha.

Keywords: anterior uveitis, immunomodulatory drugs, systematic review

Editor: Khaled Ahmed Abdelrahman.

The project was funded by an unrestricted grant of the Spanish Society of Ocular Inflammation (SEIO). GE has received honoraria from GSK y Actelion, MCC from Abbvie, Merck Sharp & Dohme y Allergan, JMH from Allergan and Abbvie.

The rest of authors have no conflicts of interest to disclose.

^a Reumatología HM Hospitales-Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, ^b Reumatología, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, ^c Instituto de Salud Musculoesquelética, Madrid, ^d Department of Autoimmune Diseases, Institut Clinic de Medicina i Dermatologia, Hospital Clinic, Barcelona, ^e Unidad de Inmunología, Complejo Asistencial Universitario e Instituto de Biomedicina Universidad de León (BIOMED), León, ^f Instituto Universitario de Oftalmobiología (IOBA), Universidad de Valladolid, Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Hospital Clínico Universitario de Valladolid, ^g Universidad Europea de Madrid, Madrid, ^h Unidad de Uveitis, Complejo Asistencial Universitario e Instituto de Biomedicina Universidad de León (BIOMED), León, Spain.

* Correspondence: Miguel Cordero-Coma, Unidad de Uveitis, Complejo Asistencial Universitario de León, Calle Altos de Nava, s/n, 24001 León, Spain (e-mail: miguelcorderocom@gmail.com).

Copyright © 2017 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NoDerivatives License 4.0, which allows for redistribution, commercial and non-commercial, as long as it is passed along unchanged and in whole, with credit to the author.

Medicine (2017) 96:42(e8045)

Received: 15 June 2017 / Received in final form: 15 August 2017 / Accepted: 18 August 2017

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000008045>

1. Introduction

Anterior uveitis (AU) is the most common pattern of uveitis, accounting for 50% to 92% of uveitis cases in western countries.^[1-3] A significant proportion of patients have no evidence of an underlying disorder and are labeled as idiopathic, but there is also an important percentage of patients with an associated systemic disorder such as spondyloarthritis (SpA).^[4]

AU usually responds well to topical corticosteroids.^[5] However, there are cases, especially those associated with systemic disorders that may require additional drugs. For example, HLA-B27 AU, is typically more severe, recurrent, and associated with a higher incidence of ocular complications,^[6] including wide anterior and posterior synechiae, secondary glaucoma, and cystoid macular edema.^[7,8] For these patients, periocular corticosteroid injection is an option as well as systemic corticosteroid therapy.^[9] Corticosteroids alone might help decrease ocular inflammation during exacerbations. However, they are not sufficient for many cases of chronic uveitis and do not prevent further relapses. Besides, long-term corticosteroid therapy also incurs significant risk of unacceptable adverse events (AE) like cushingoid changes, iatrogenic diabetes, osteoporosis, and hypercholesterolemia.^[10]

On the other hand, immunomodulatory drugs have been widely used in patients with uveitis for decades. Classical immunomodulators such as salazopyrin (SSZ) or methotrexate (MTX) have been shown effective in controlling ocular

inflammation, preventing AU flares and potential visual loss, and in decreasing the corticosteroids need.^[11,12] Nevertheless, patients could be refractory or intolerant to these classical drugs. In recent years, the use of off-label biologic agents, particularly tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors, has spread worldwide for treatment of patients with noninfectious uveitis resistant to traditional immunosuppressors showing encouraging results.^[13] This provides new options for the treatment of AU, which, in turn, calls for the need of updating the evidence in order to establish a framework for supporting treatment recommendations.

Finally, taking also into account that therapeutic decision-making in infectious and malignant AU is much less controversial, the aim of this paper was to perform a systematic and critical review of the literature on the use of immunomodulatory drugs in adult patients with noninfectious and nonmalignant AU.

2. Methods

In context of a clinical practice guideline for the management of uveitis, a systematic literature review (SLR) was performed to address the experts' question on the efficacy and safety of current available immunomodulatory drugs in patients with noninfectious nonmalignant AU. In accordance with the experts, a review protocol was established for this purpose and we followed the indications of the PRISMA statement. As this is an SLR, not an interventional study, an ethical approval was not necessary. The same way patients were not included and therefore informed consent was not given.

2.1. Search strategy

The studies were identified by sensitive search strategies in the main medical databases. We have listed the search strategies in the supplementary data. For this purpose, an expert librarian collaborated and checked the search strategies. The following bibliographic databases were screened: Medline (PubMed) and Embase (Embase.com) from 1961 to March 2016, and The Cochrane Library (including Cochrane Central Register of Controlled Trials, i.e., CENTRAL and the Database of Reviews of Effectiveness, i.e., DARE) up to March 2016. We used specific MeSH headings and additional keywords to identify studies on AU and different types of immunomodulatory drugs. The strategy combines disease and treatment terms as listed previously and a controlled vocabulary for describing any of them. All the retrieved references were managed in Endnote X5 (Thomson Reuters).

Finally, a hand search was completed by reviewing the references of the included studies, and all the publications or other information provided by the experts related to SLR were also examined.

2.2. Selection criteria

The studies retrieved by the search strategies were included if they met the following pre-established criteria: Patients had to be diagnosed with active noninfectious nonmalignant AU, 18 years or older, taking an immunomodulatory drug, including SSZ, MTX, cyclosporine A (CsA), azathioprine (AZA), leflunomide, chlorambucil, cyclophosphamide, mycophenolate, and tacrolimus, or biologic therapies (anti-TNF α drugs and others). There was no restriction regarding the type of drug, dose, route of administration, concomitant use of other drugs, or treatment duration. Different outcomes were considered such as control of

inflammation, steroid-sparing effect, visual acuity, reduction of the number of uveitis flares, or AE. Only SLR, randomized controlled trials (RCT), or observational studies (study sample size ≥ 10 patients) were included as well as studies in English, French, or Spanish language. Studies analyzing patients with uveitis from different or various anatomic sites other than anterior segment were excluded unless they performed sub-analysis with those with AU.

2.3. Screening of studies, data collection, and data analysis

Screening of studies, data collection, and analysis was performed by 2 reviewers (AG and EL). First, both reviewers screened the titles and abstracts of the retrieved articles for selection criteria independently. This process was done in 20 minutes sessions. If, while doing this, the reviewers found any discrepancy between them, then, a consensus was reached by asking a third reviewer (LC). The same process was afterward undertaken. The articles from the previous selection process were read in detail, and at the end of this phase a list of included studies was established.

The collection of data from the included studies was carried out by two reviewers independently for every article. As in previous processes, in case of discrepancies, a consensus was reached by looking at the original article or by asking the third reviewer (LC). Articles that did not fulfil all the inclusion criteria or that had insufficient data were excluded.

To grade the quality and risk of bias, we used the Jadad score^[14] for RCT and a modification of The Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence in its May 2011 update,^[15] in which articles are classified as follows: systematic reviews of RCT with homogeneity; individual RCT with narrow confidence intervals; trials in which all patients get harm or none does; systematic reviews of cohort studies with homogeneity; individual cohort study, or low quality RCTs; "Outcomes" Research and Ecological studies; systematic reviews of case-control studies with homogeneity; individual case-control study; case-series and poor quality cohort and case-control studies; and expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research, or "first principles."

Evidence tables were produced. Descriptive analyses were performed. To describe the included article samples, we used the distribution of frequencies, the mean and standard deviation, or the median and interquartile range, depending on the distribution. Comparisons were performed using the Student *t* test or the chi-square test. Meta-analysis was only planned in case enough homogeneity was present among the included studies.

3. Results

The search strategies retrieved 2166 references (Fig. 1), of which 425 were duplicates. After the selection by title and abstract, 98 references were selected for review in detail. After this process, 85 were excluded mainly due to lack of data regarding AU patients or to the absence of a clear anatomic classification of the uveitis (Table 1).^[12,13,16-98] As a result, 13 articles (Tables 2 and 3) were finally included.^[11,99-110] The articles found in the hand search were also excluded.

The quality of the included articles was in general poor or moderate. We found 2 RCTs,^[11,105] the rest were observational studies. Their mean study duration varied from 5 months^[108] to 20 years,^[102] and the number of AU patients from 9^[12] to 274,^[108] in whom clinical characteristics were also very

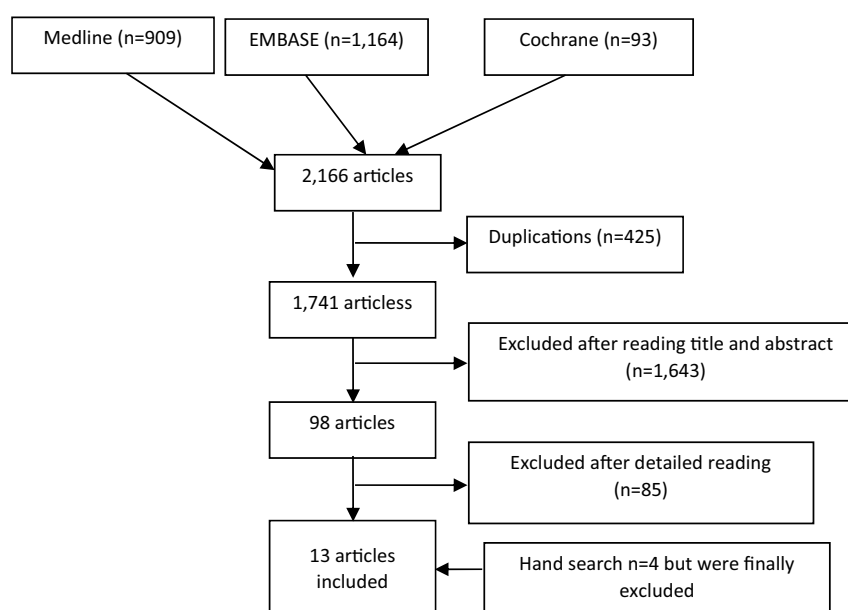


Figure 1. Studies flow chart.

heterogeneous (see Table 1). In most cases, criteria to define the anatomic classification of uveitis and efficacy definitions were not clear. Besides, some of the studies only included AU patients with a systemic disease associated, basically SpA,^[11,100,102,108,110] others mixed populations^[101,104,106] and in some articles this data was not described (probably idiopathic AU patients).^[99,103,105,107,109]

AU was treated with different immunomodulatory drugs, including MTX (mean doses from 7.5 to 25 mg/wk),^[99,103,109] SSZ (doses from 500 mg to 4 g/d),^[11,102,106] AZA 100 mg/d,^[105,107] CsA (data regarding doses were not provided)^[104] and anti-TNF α drugs, ADA, and golimumab (GLM)^[100,101,108,110] following similar doses to those recommended for rheumatologic conditions.

The number of AU flares before and after treatment was the most evaluated outcome along with AU activity and corticosteroids use. However, we found a great variability between studies in the type of outcomes and definitions.

3.1. Methotrexate

In patients with idiopathic AU or associated systemic disease, most of them MTX and biologics naive, MTX significantly decreased the number of AU flares and activity, and increased the time interval between flares (Tables 2 and 3). MTX doses in these patients ranged from 7.5 to 25 mg/wk and this effect was described in the short and long term. In the subgroup of patients taking systemic corticosteroids at baseline, the dose of these drugs was progressively tapered until discontinuation in many of them.^[99,103] One study also depicted the same results regardless of HLA-B27 status (positive or negative).^[99] Reported AEs were the same as those previously described for MTX.

3.2. Salazopyrin

SSZ (from 500 mg to 2 g/d for 3 years) was evaluated in a low-quality RCT^[11] that revealed a significant reduction in the

number of AU flares and an improvement in visual acuity of those patients diagnosed with ankylosing spondylitis (AS)-associated AU. No relevant AEs were recorded. In other observational studies, a decrease of UA flares was also observed, without relevant AEs.^[102,106] SSZ has been primarily used in idiopathic and AS/SpA-associated AU.

3.3. Azathioprine

A 3-months RCT published in 1969 compared AZA (100 mg/d) with placebo in 16 patients with AU. The authors did not find differences in visual acuity, number of anterior chamber cells, AU flares, or intraocular pressure after 3 months of treatment.^[105] Another prospective study analyzed the effect of AZA in AU patients of whom 24% were refractory to other immunomodulators.^[107] AZA significantly improved ocular inflammation and decreased systemic corticosteroids doses. At 6 months and 1 year, 24% and 35% of patients, respectively, showed no ocular activity. AEs were the same as those usually registered for this drug.

3.4. Cyclosporine A

Regarding CsA, in a moderate quality observational study,^[104] that included AU patients (almost 75% with a systemic disease-associated AU), 33% by 6 months and 51% by 1 year gained sustained and complete control of inflammation over at least 2 visits spanning at least 28 days. Besides, a steroid-sparing success was achieved by 22.1% by 6 months and 36.1% within 1 year. The most frequent AE in this study was renal toxicity.

3.5. Anti-TNF α agents

We included 3 articles reporting the outcomes of adalimumab (ADA) in AU. All were observational studies in which the majority of participants were SpA-associated AU patients (up to 40% refractory to other anti-TNF α agents). In this population,

Table 1**Excluded articles and reason for exclusion.**

No.	Study	Reason for exclusion
1	Abu El-Asrar, 2013	Specific data for AU patients are not shown
2	Akman-Demir, 2008	Specific data for AU patients are not shown
3	Al Rashidi, 2013	Apparently all cases were diagnosed with panuveitis
4	Alpsoy, 2002	Uveitis classification is not clear
5	Androudi, 2003	80% are AU, but there is not a subanalysis of patients with AU
6	Arcinue, 2015	35% are AU, but there is not a subanalysis of patients with AU
7	Arevalo, 2015	Treatment data for AU patients are not shown
8	Aydinoglu-Candan, 2015	Treatment data for AU patients are not shown
9	Barreiro-de-Acosta, 2012	Specific data for AU patients are not shown
10	Baughman, 2005	Specific data for AU patients are not shown
11	Bernauer, 2014	Specific data for AU patients are not shown
12	Biasi, 2000	Specific data for patients with AU are not shown
13	Braun, 2005	Efficacy data for patients with a previous diagnosis of AU are not shown. Analyzes SpA patients treated with anti-TNF α , some of them with AU but not all of them
14	Buggage, 2007	Specific data for AU patients are not shown
15	Calvo-Rio, 2014	Specific data for AU patients are not shown
16	Cervantes-Castaneda, 2009	Specific data for AU patients are not shown
17	Chipont, 1993	AU patients not included
18	Cordero-Coma, 2013	Specific data for AU patients are not shown
19	Cordero-Coma, 2014	Specific data for AU patients are not shown
20	Cuchacovich, 1999	A subanalysis of AU patients was not performed
21	Davatchvi, 2003	AU patients not included
22	De Fidelix, 2015	AU patients not included
23	Demiroglu, 2000	Article rejected by Lancet once published because patients did not sign the informed consent and Ethics Committee did not approve the study
24	Deuter, 2010	AU patients not included
25	Díaz-Llopis, 2008	n = 1 AU patient
26	Díaz-Llopis, 2012	A subanalysis of AU patients was not performed
27	Dick, 2013	AU patients are excluded
28	Durrani, 2016	A subanalysis of AU patients was not performed
29	Flores, 2001	A subanalysis of AU patients was not performed
30	Foster, 2003	Uveitis classification is not clear
31	Fujino, 1999	Uveitis classification is not clear
32	Galor, 2008	AU patients not included
33	Galor, 2006	A subanalysis of AU patients was not performed
34	Giardina, 2011	AU patients not included
35	Gueudry, 2008	AU patients not included
36	Guingard, 2006	Uveitis classification is not clear
37	Hasanreisoglu, 2016	Uveitis classification is not clear
38	Hogan, 2007	n = 3 AU patients
39	Hueber, 2010	n = 5 AU patients
40	Interlandi, 2014	A subanalysis of AU patients was not performed
41	Isnard, 2002	Specific data for AU patients are not shown
42	Joshi, 2014	A subanalysis of AU patients was not performed
43	Jouve, 2016	n = 3 AU patients
44	Kaplan-Messas, 2003	Uveitis classification is not clear
45	Kavandi, 2016	All patients were diagnosed with panuveitis
46	Krause, 2008	A subanalysis of AU patients was not performed
47	Kruh, 2014	A subanalysis of AU patients was not performed
48	Larkin, 1999	n = 2 AU patients (anterior scleritis)
49	Lau, 2003	A subanalysis of AU patients was not performed
50	Lee, 2012	Specific data for AU patients are not shown
51	Lian, 2015	57.1% were AU but a subanalysis of this group was not performed
52	Martel, 2012	39% of cases are AU but a subanalysis of AU patients was not performed
53	Munoz-Fernandez, 2003 (5)	n = 9 AU patients
54	Ozyazgan, 1992	No specific data for patients with AU
55	Papaliadis, 2003	Uveitis classification is not clear
56	Prete, 2014	46.1% were AU but a subanalysis of this group was not performed
57	Riancho-Zarrabeitia, 2015	n = 3 AU patients
58	Rudwaleit, 2016	Certolizumab was prescribed for SpA. Patients with a previous history of AU are analyzed without mentioning more details about this condition. In the discussion, they comment that ocular flares are AU flares
59	Saenz, 2000	SLR in which articles fulfilling criteria for our SLR are already included
60	Sainz de la Maza, 2012	Specific data for AU patients are not shown
61	Sainz de la Maza, 2016	Specific data for AU patients are not shown
62	Sakai, 2013	Uveitis classification is not clear
63	Shakoor, 2014	The article shows the number of recurrences in patients discontinuing Infliximab. This question does not fit with the purpose of our study
64	Sieper, 2010	Uveitis classification is not clear. AU history is collected indirectly
65	Simonini, 2015	SLR in which articles fulfilling criteria for our SLR are already included
66	Smith, 2001	n = 4 AU patients
67	Sobaci, 2010	AU patients not included
68	Sobrin, 2007	n = 8 AU patients
69	Sobrin, 2008	Uveitis classification is not clear
70	Suhler, 2005	AU patients not included
71	Suhler, 2013	n = 3 AU patients
72	Suhler, 2014	The inclusion of AU patients is not clear
73	Sullu, 1998	Uveitis classification is not clear
74	Takeuchi, 2012	Uveitis classification is not clear
75	Takeuchi, 2013	Labeled as systematic review but not described
76	Takeuchi, 2014	n = 4 AU patients
77	Tugal-Tutkun, 2006	Apparently, all cases are posterior uveitis or panuveitis
78	Tugal-Tutkun, 2016	Patients with AU are not included
79	Vallet, 2015	Uveitis classification is not clear
80	Vallet, 2016	15% of cases are AU but a subanalysis of this group was not performed
81	Vitale, 1996	Most of them are intermediate or posterior uveitis
82	Wieringa, 2013	35.9% were AU but a subanalysis of this group was not performed
83	Wu, 2015	Systematic review including clinical trials designed to evaluate efficacy and safety in SpA. Uveitis was subanalyzed, in some cases new episodes. However, in most of them the anatomic classification is not specified, and if done, n is very low
84	Yacizi, 1990	Uveitis classification is not clear
85	Zaghetto, 2010	n = 4 AU patients

AU = anterior uveitis; SLR = systematic literature review; SpA = spondyloarthritis; TNF = tumor necrosis factor.

Table 2
Main characteristics of the included studies.

No.	Study	Population	Intervention(s)	Outcomes	Quality/others*
1	Bechta, 2016, observational prospective, mean follow-up 3.3 y, single center	n = 19 patients AU (≥ 3 flares), 68.4% unilat, 57.9% men, mean age 38 ± 14 y, 42% HLA-B27+, 26% systemic corticosteroids IC: immunomodulators naïve EC: SpA features, autoimmune systemic disease, malignancies or other serious diseases, laboratory abnormalities	MTX 15 mg/w po 4 w \rightarrow 25 mg/w Folic acid 15 mg/w Systemic corticosteroids (tapered until discontinuation) If AU flare topical steroids and mydratics were used	Δ Flare (n° , patient-y) Time to AU flare % Patients flare-free Time to discontinuation of systemic steroids AE	Oxford 3b Anatomic classification, ocular inflammation or flare not defined
2	Benítez del Castillo, 2000, RCT, duration 3 y, single center	n = 22 AS associated AU, 77% men, mean age 36 ± 4 y, 100% HLA-B27+ IC: ≥ 2 AU flares in the last year, chronic intestinal inflammation	Group 1 (n = 10) SSZ 500 mg b.i.d. \rightarrow daily increase to 3–4 g/d for 6 m \rightarrow taper to 1 g b.i.d. Group 2 (n = 12) no systemic treatment Topical and systemic NSAIDs allowed	N $^\circ$ AU flares (patient-y) Flare severity Blood-aqueous barrier permeability Visual acuity Severe persistent posterior synechiae AE	Jadad 1/Oxford 3b-4 Anatomic classification, ocular inflammation or flare not defined
3	Calvo-Río, 2016, observational prospective, duration 2 y, multicenter	n = 15 AS associated AU, 87% men, mean age 39 ± 6 y, 73% HLA-B27+, 47% chronic AU, 53% recurrent, 87% unilat, 67% refractory to ≥ 1 anti-TNF α IC: AU refractory to DMARDs (defined as no clinical remission) EC: Malignancies, systemic infections	GLM 50 mg/m sc DMARDs (n = 8) Steroids	Δ Visual acuity (Snellen test) Δ Anterior chamber cells (activity if ≥ 1 cell) Vitreitis (activity if > 0) Macular thickness (OCT) Δ N $^\circ$ AU flares Δ Systemic steroids dose % Patients in clinical remission	Oxford 3a IUSG anatomic classification, SUN ocular inflammation
4	Dobner, 2013, observational retrospective, mean follow-up 87 w, multicenter	n = 60 patients (83% AU, n = 21 SpA/AS associated AU, n = 5 idiopathic AU, n = 4 PsA associated AU, n = 1 Behçet), 57% women, mean age 37 y, 42% previous IFX/ETN	ADA 40 mg/2 w sc Systemic steroids allowed	Improvement criteria: \uparrow Visual acuity ≥ 2 lines (Snellen Test) \downarrow Anterior chamber cells ≥ 2 grades \downarrow N $^\circ$ mean AU flares/y \downarrow Macular edema (OCT) \downarrow Systemic steroids dose < 10 mg Δ N $^\circ$ AU flares (observed by an ophthalmologist ≥ 2 d or steroid local injection needed)	Oxford 3a No definition of anatomic classification
5	Dougados, 1993, observational retrospective, mean follow-up 20 y, single center	n = 22 SpA associated AU, 59% men, 86% HLA-B27+ IC = SpA, ≥ 1 AU flare, SSZ for a condition other than AU	SSZ dose 1–3 g/d, most of patients 2–3 g/d, mean follow-up 19 m	Successful treatment (≥ 2 visits, separated by ≥ 28 days) Inflammatory control (≥ 2 visits, separated by ≥ 28 days) 6 and 12 m (based on clinical history), for patients with low activity or active at baseline: No activity No activity/low activity No activity after \downarrow prednisone ≤ 10 mg/d No activity after \downarrow prednisone ≤ 5 mg/d No systemic steroids \downarrow MTX dose after stable maintenance dose for 6 m Steroid-sparing success (inactive inflammation at ≥ 2	Oxford 4 No definition of anatomic classification
6	Gangaputra, 2009, observational retrospective, mean follow-up 0.73 y, multicenter	n = 126 AU, 71.4% women, mean age 33 y, 65.1% bilateral, 77.8% prednisone ≤ 10 mg/d, 232 eyes 36.3% visual acuity $\leq 20/50$, 35.2% low activity or active, 6.3% previous MTX, 3.2% other previous immunomodulator, 4.8% previous biologic therapy IC: MTX (monotherapy)	MTX (83% po), maximum dose: ≤ 12.5 mg/w 48.4% ≥ 12.5 ≤ 17.5 mg/w 21.4% ≥ 17.5 ≤ 22.5 mg/w 17.5% 22.5 mg/w 12.7% Systemic steroids allowed		Oxford 2c No definition of anatomic classification Apparently SUN recommendations for classification of ocular inflammation are applied

(continued)

Table 2
(continued).

No.	Study	Population	Intervention(s)	Outcomes	Quality/others ^a
7	Kacmaz, 2010, observational retrospective, median follow-up 0.9 y, multicenter	n = 75 AU (133 eyes, 55.6% ≤ 20/50, 58.6% ocular complications, 58.6% inactive, 20.3% low activity, 20.1% active), 74.7% women, 45.3% ≥ 40 y, 73.6% bilateral, 73.6% systemic disease associated	CsA monotherapy Systemic steroids allowed	visits spanning ≥ 28 days after tapering prednisone to ≤ 10 mg/d) 6 m after ↓ MTX ↑ MTX dose after stable maintenance dose for 6 m Success in saving steroids (complete inflammatory control ≥ 2 visits, separated ≥ 28 days, after ↓ prednisone ≤ 10 mg/d) after ↑ MTX 6 m Steroid-sparing success at 6 m Steroid-sparing success at 12 m No activity at any visit at 6 m Steroid-sparing success at 6 m at any visit AE	Oxford 2c No definition of anatomic classification Apparently SUN recommendations for classification of ocular inflammation are applied
8	Mathews, 1969, RCT double blind, placebo control, duration 3 m, single center	n = 16 AU (no more data)	AZA 100 mg/d Placebo Local or systemic steroids and other standard therapies could be maintained/added	Classification: improvement, unchanged, worsening Visual acuity Anterior chamber cells Flares IOP AE	Jadad 3/Oxford 3a No definition of anatomic classification or response criteria
9	Muñoz-Fernandez, 2003, observational prospective, duration 1 y, single center	n = 10 AU, 70% women, mean age 47 y, 70% SpA associated, 30% idiopathic, mean previous flares 3,4 IC: ≥ 3 AU flares previous y, ≥ 1 flare in the last 3 m EC: infectious uveitis, malignancies, SSZ contraindicated	SSZ 500 mg/d → 2 g/d if flare ↑ SSZ 3 g/d Topical treatment if flare No oral steroids or other immunomodulators	Response (↓ n° AU flares) 1 y vs previous y Δ AU flares AE	Oxford 3a Anatomic classification according to IUSG
10	Pasadhika, 2009, observational prospective, duration 1 y, multicenter	n = 21 AU (35 eyes), 66.7% women, mean age 40 y, 66.7% bilateral, 34.3% active, 23.8% previous immunomodulators, 0% previous biologic therapy	AZA monotherapy Topical treatment and systemic steroids allowed	In patients with activity or mild activity at 6 m and 1 y: % Without inflammation (≥ 2 visits separated by ≥ 28 d) % Low inflammation or no inflammation % Without inflammation and prednisone ≤ 10 mg/d % Without inflammation and prednisone ≤ 5 mg/d % Without inflammation and prednisone 0 mg/d AE	Oxford 3a No definition of anatomic classification Apparently SUN recommendations for classification of ocular inflammation are applied

Table 2
(continued).

No.	Study	Population	Intervention(s)	Outcomes	Quality/others*
	Rudwaleit, 2009, observational prospective, duration 20 w, multicenter	n = 274 AS associated AU, 70% men, mean age 45 y, 16% chronic, 10% symptomatic, 91% HLA-B27+, 23% previous IFX and/or ETN	ADA 40 mg/2 w sc 13% SSZ 13% oral steroids	N° AU flares % Patients with AU flare Δ AU flares (100 patients-y, % flare reduction): Whole study group Patients with recent history of AU (≥ 1 previous flare) Patients with symptomatic AU at the study on-set Patients with previous chronic AU ADA discontinuation	Oxford 2c No definition of anatomic classification Classified in acute or chronic according to SUN recommendations
12	Samason, 2001, observational retrospective, mean follow-up 16 m, single center	n = 104 chronic AU (recurrent or persistent uveitis > 3 m)	MTX 7.5 mg/w → 1 up to response or intolerance, or max dose without response Folic acid 1 mg/d Some patients CsA or other concomitant immunomodulators	Control of inflammation (< 1 + anterior chamber cells ≥ 6 consecutive m) AE	Oxford 3a IUSG anatomic classification
13	Yazgan, 2016, observational retrospective, mean follow-up 11 m, single center	n = 12 recurrent SpA associated AU (15 eyes), 100% HLA-B27 +, 58% women, mean age 55 y, 25% bilateral, median previous flare 3 IC: Severe SpA (63% refractory to immunomodulators, 50% to previous biologic therapy) EC: Other concomitant rheumatic diseases	GLM 50 mg/m sc Topical steroids 100% Systemic steroids 50% Subtenonian infiltration 17%	Δ Topical steroids (patients, drops) Δ Systemic steroids (patients, dose) Remission (absence of anterior chamber cells + no flare) New ocular complications Δ N° flares Δ Visual acuity AE	Oxford 3b No definition of anatomic classification Anatomic classification according to IUSG

* Studies quality was assessed using the Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence in its May 2011 update (see methods section).

ADA = adalimumab, AE = adverse events, AS = ankylosing spondylitis, AU = anterior uveitis, AZA = azathioprine, CsA = cyclosporine A, d = day, EC = exclusion criteria, ETN = etanercept, GLM = golimumab, g = grams, IC = inclusion criteria, IFX = infliximab, IP = intraocular pressure, IUSG = International Uveitis Study Group, m = month, max = maximum, mg = milligrams, MTX = methotrexate, multicenter = multicentric, NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs, OCT = optical coherence tomography, pat = patient, po = per ora, PsA = psoriatic arthritis, RCT = randomized controlled trial, sc = subcutaneous, system = systemic; TNF = tumor necrosis factor, SpA = spondyloarthritis, SSZ = salazopyrin, SUN = Standardization of Uveitis Nomenclature, unilat = unilateral, w = week, y = year.

Table 3
Main results of the included studies.

No.	Study	Efficacy	Safety
1	Bachta, 2016	<p>Study population:</p> <ul style="list-style-type: none"> Δ Total n° AU flares 111 vs 7 ($P < .001$) Δ AU flares 2.12 vs 0.11 patient-y ($P < .001$) Δ Time until AU flare 4.8 vs 18.3 m <p>84% AU flare-free</p> <p>Systemic corticosteroids withdrawal ~ 3 m after MTX</p> <p>HLA-B27+ patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> Δ Total n° AU flares 42 vs 7 ($P < .001$) Δ AU flares 2.05 vs 0.21 patient-y ($P < .001$) <p>HLA-B27- patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> Δ Total n° of AU flares 69 vs 0 ($P < .001$) Δ AU flares 2.16 vs 0 patient-y ($P < .001$) <p>N° AU flares ($P = .016$):</p> <ul style="list-style-type: none"> SSZ vs no systemic treatment by 1 y: 0.50 ± 0.53 vs 1.33 ± 1.23 SSZ vs no systemic treatment by 2 y: 0.60 ± 0.84 vs 0.83 ± 0.94 SSZ vs no systemic treatment by 3 y: 0.30 ± 0.67 vs 1 ± 1.04 <p>Mean visual acuity SSZ vs no systemic treatment by 3 y: 0.8 vs 0.6 ($P = .050$)</p> <p>Severe persistent posterior synechiae (before/end of study): 4/4 in SSZ group vs 4/8 in the no systemic treatment group ($P = .65$)</p> <p>Δ from baseline to 2 y:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mean visual acuity from 0.62 ± 0.3 to 0.84 ± 0.2 Anterior chamber cells median 1 (0-3) to 0 (0-0) ($P = .040$) OCT from $285 \pm 42.2 \mu\text{m}$ to $259.2 \pm 10.3 \mu\text{m}$ ($P = .36$) AU flares from 5/y to 0.5/y (0-3.5) ($P = .08$) Prednisone dose from $4.4 \pm 19.4 \text{ mg/d}$ to $9.27 \pm 0.3 \text{ mg/d}$ ($P = .040$) <p>87% Patients in clinical remission after a mean follow-up of 23 ± 7 m</p> <p>SpAVAS associated AU (n=21 patients):</p> <ul style="list-style-type: none"> n=19 (90.5%) improved ≥ 1 improvement criteria n=2 (9.5%) worsened ≥ 1 improvement criteria <p>No efficacy differences between patients previously treated with anti-TNFα vs nontreated with anti-TNFα</p> <p>5-Idiopatic AU (n=5 patients):</p> <ul style="list-style-type: none"> n=4 (80%) showed efficacy (data not specify) <p>APs associated AU (n=4 pat):</p> <ul style="list-style-type: none"> n=3 (75%) showed efficacy (data not specify) <p>Behçet associated AU (n=1 patients):</p> <ul style="list-style-type: none"> No improvement <p>AU flares without SSZ 29.5 100 patient/y vs 18.4 with SSZ ($P < .010$)</p> <p>Treatment success at 6 m:</p> <ul style="list-style-type: none"> No activity 55.6% No activity/slightly active 69.7% No activity after \downarrow prednisone $\leq 10 \text{ mg/d}$ 46.1% No activity after \downarrow prednisone $\leq 5 \text{ mg/d}$ 41.8% No systemic corticosteroids 6.2% 	<p>n=1 discontinued MTX due to nausea and persistent abdominal pain</p> <p>n=5 patients mild AE (n=3 transient hypertransaminasemia</p> <p>n=2 periodic episodes of nausea, n=1 transient fatigue, n=3 abdominal distension)</p> <p>No AE</p>
2	Benítez del Castillo, 2000		
3	Calvo-Rio, 2016		<p>n=1 patient with AU flare after 4 m of GLM requiring dose escalation to 100 mg/m</p> <p>n=1 patient without clinical remission</p> <p>n=1 renal adenocarcinoma</p> <p>n=1 mild local injection-site reaction</p> <p>n=1 mild facial herpes zoster</p>
4	Dobner, 2013		<p>No specific safety data for AU patients</p> <p>In the whole study sample n=13 (21.7%) discontinued ADA</p> <ul style="list-style-type: none"> n=8 inefficacy n=2 hypertransaminasemia n=1 forunculosis n=1 pregnancy n=1 death
5	Dougados, 1993		
6	Gangaputra, 2009		<p>No specific data for AU</p> <p>In the whole study sample:</p> <ul style="list-style-type: none"> n=60 (16%) withdrew due to MTX-related AE n=11 (2.9%) GI upset n=6 (1.6%) allergy n=5 (1.3%) mouth ulcers

(continued)

Table 3
(continued).

No.	Study	Efficacy	Safety
7	Kacmaz, 2010	<p>↓ MTX dose after stable dose maintained 23.5%</p> <p>Steroid-sparing success after ↓ MTX 0%</p> <p>↑ MTX dose after stable dose maintained during 6 m 46.9%</p> <p>Steroid-sparing success after ↑ MTX 6 m 23.7%</p> <p>Steroid-sparing success at 6 m 46.1%</p> <p>No activity at any visit before 6 m 70.5%</p> <p>Steroid-sparing success at any visit before 6 m 56.4%</p> <p>Treatment success at 12 m:</p> <p>No activity 67.2%</p> <p>No activity/slightly active 71.6%</p> <p>No activity after ↓ prednisone ≤10 mg/d 62.6%</p> <p>No activity after ↓ prednisone ≤5 mg/d 59.4%</p> <p>Without systemic corticosteroids 17.6%</p> <p>Steroid-sparing success at 12 m 62.6%</p> <p>Treatment success at 6 m:</p> <p>No activity 30.4%</p> <p>No activity/slightly active 52.8%</p> <p>No activity after ↓ prednisone ≤10 mg/d 28%</p> <p>No activity after ↓ prednisone ≤5 mg/d 26.9%</p> <p>No activity without systemic steroids 8.8%</p> <p>Treatment success at 12 m:</p> <p>No activity 54.3%</p> <p>No activity/slightly active 85.8%</p> <p>No activity after ↓ prednisone ≤10 mg/d 42.4%</p> <p>No activity after ↓ prednisone ≤5 mg/d 40.4%</p> <p>No activity without systemic corticosteroids 14.9%</p> <p>No activity at any visit before 6 m 56.9%</p> <p>No activity after ↓ prednisone ≤10 mg/d ≥ visit before 6 m 52.5%</p> <p>Improvement, unchanged, worsening at 3 m</p> <p>Visual acuity AZA vs placebo (ns)</p> <p>Anterior chamber cells (ns)</p> <p>Flares (ns)</p> <p>IOP (ns)</p> <p>Response (↓ n° of AU flares) 1 y: 90%</p> <p>Δ AU flares 1 y: 40% (n=2 SpA, n=2 idiopathic) ↓ n° of AU flares, 50% without AU flares</p> <p>Control of inflammation (no activity) 6 m: 23.7%</p> <p>Improved inflammation to slightly active or inactive 6 m: 28.2%</p> <p>Control of inflammation and prednisone dose ≤10 mg/d 6 m: 16.6%</p> <p>Control of inflammation and prednisone dose ≤5 mg/d 6 m: 11.5%</p> <p>Control of inflammation and prednisone dose 0 mg/d 6 m: 0%</p> <p>Control of inflammation (no activity) 1 y: 34.6%</p> <p>Improved inflammation to slightly active or inactive 1 y: 42.6%</p> <p>Control of inflammation and prednisone dose ≤10 mg/d 1 y: 24.9%</p>	<p>n=9 (2.3%) hypertransaminasemia</p> <p>n=2 (0.5%) hair loss</p> <p>n=3 (0.8%) infection</p> <p>n=8 (2.1%) malaise</p> <p>n=10 (2.6%) bone marrow suppression</p> <p>n=2 (0.5%) respiratory complaint</p> <p>n=1 (0.3%) cirrhosis</p> <p>n=7 (1.8%) other AEs</p> <p>No specific data for AU</p> <p>In the whole study sample:</p> <p>n=43 (11.5%) withdrew due to CsA-related AE.</p> <p>n=12 (3.21%) arterial hypertension</p> <p>n=16 (4.29%) renal toxicity</p> <p>n=3 (0.80%) gingival hyperplasia</p> <p>n=4 (1.07%) hypertransaminasemia</p> <p>n=2 (0.54%) hirsutism</p> <p>n=2 (0.54%) opportunistic infection</p> <p>n=3 (0.80%) malaise</p> <p>n=1 (0.27%) bone marrow suppression</p> <p>n=8 (2.14%) other AEs</p> <p>n=1 transient neutropenia in AZA group</p> <p>n=2 mild and transitory hypertransaminasemia not requiring SSZ discontinuation</p> <p>No specific data for AU</p> <p>In the whole study sample:</p> <p>n=35 (24%) withdrew due to AZA-related AE</p> <p>n=13 (9%) GI upset n=13 (9%)</p> <p>n=7 (5%) bone marrow suppression</p> <p>n=6 (4%) hypertransaminasemia</p> <p>n=3 (2%) infection</p>
8	Mathews, 1969		
9	Muñoz-Fernandez, 2003		
10	Pasadhika, 2009		

(continued)

Table 3
(continued).

No.	Study	Efficacy	Safety
11	Rudwaleit, 2009	Control of inflammation and prednisone dose ≤ 5 mg/d 1 y: 19.5% Control of inflammation and prednisone dose 0 mg/d 1 y: 8.3% n=25 AU flares 8.4% patients with AU flare Δ AU flare before vs 1 y of ADA: Whole study sample 68.4 vs 28.9 flares 100 patients-y, 58% reduction ($P < .001$) Patients with recent history AU 176.9 vs 56 flares 100 patients-y, 68% reduction ($P < .001$) Patients with baseline symptomatic AU 192.9 vs 96.2 flares 100 patients-y, 50% reduction ($P = .001$) Patients with chronic AU 129.1 vs 71.4 flares 100 patients-y, 45% reduction ($P = .002$) Control of inflammation: 81.4%	n=2 (1%) allergy n=5 (3%) other AEs No patient withdrew ADA due to flare n=2 developed new-onset AU (n=1, 250 patients)
12	Samson, 2001	Control of inflammation: 81.4%	No specific data for AU In the whole study sample: n=115 (9.2%) withdrew due to ADA-related AE n=8 (5%) hypertransaminasemia n=5 (3.1%) nausea n=4 (2.5%) malaise n=3 (1.9%) leukopenia n=3 (1.9%) arthralgia n=2 (1.3%) rash n=1 (0.63%) stomatitis n=1 (0.63%) pancreatitis n=1 (0.63%) pneumonitis n=1 (0.63%) neurologic symptoms n=1 (8%) malignant arterial hypertension
13	Yazgan, 2016	Δ Topical steroids 92%, median n° drops 24/d vs 0 mg/d ($P = .001$) Δ Systemic steroids (n=6), n=4 discontinuation, n=2 \downarrow dose, median dose 64 mg/d vs 0 mg/d ($P = .027$) Remission 67% New ocular complications 0% Δ N° flare 48 vs 1, median 3 vs 0 ($P < .001$) Δ Visual acuity (n=11 patients) median 0.30 vs 0.09 ($P = .002$)	

ADA=adalimumab, AE=adverse events, AAU=anterior uveitis, AZA=azathioprine, CSA=cyclosporine A, d=day, ETN=etanercept, GLM=golimumab, g=grams, IFX=infliximab, IOP=intraocular pressure, m=month, max=maximum, mg=milligrams, MTX=methotrexate, ns=nonsignificant, NSAIDs=nonsteroidal anti-inflammatory drugs, OCT=optical coherence tomography, ophth=ophthalmologic, po=per oral, sc=subcutaneous, SSZ=sulfasalazine, w=weeks, y=year.

ADA improved different outcomes, including the number of AU flares, ocular inflammation, and dose of corticosteroids. This effect remained in the long term.^[101,108,109] One of these studies also showed that the rate of AU flares was reduced by 51% in all study patients, by 58% in 274 patients with a history of AU, by 68% in 106 patients with a recent history of AU, and by 50% in 28 patients with symptomatic AU at baseline. AU flares during ADA treatment in this work were predominantly mild.^[108] Expected AE were registered in all studies.

Two more reports analyzing GLM in patients with AU, refractory to immunomodulators including biologic therapies in many patients were included.^[100,110] Both studies analyzed a total of 27 patients with SpA-associated AU. The first one depicted a significant improvement in visual acuity, number of UA flares, and need of systemic steroids during a mean follow-up of almost 1 year.^[110] On the other hand, 1 patient developed a malignant hypertension and stopped GLM. In the second one, most patients had rapid and progressive improvement in visual acuity and inflammatory parameters as well as in the steroid need. The number of AU flares also decreased but this difference was nonsignificant. In this study, 87% of patients also reached clinical remission after a median follow-up of 23 months.^[100]

4. Discussion

We have performed an SLR to analyze the efficacy and safety of immunomodulators when used for treatment of adult patients with noninfectious and nonmalignant AU. To our knowledge, this is the first one specifically designed to analyze patients with AU.

Currently, there is a lack of robust evidence in clinical practice regarding the use of immunomodulators in these patients. Even with this limitation, there is some evidence supporting the use of MTX, SSZ, AZA, CsA, ADA, and GLM.

More specifically, as first line immunomodulators, but also in patients resistant to other immunosuppressive agents, MTX, SSZ, and CsA have shown effectiveness to prevent AU flares, improve visual acuity, and to decrease systemic steroids dose in the short and the long term (up to 3 years). These results have been described in patients with idiopathic AU and patients with an associated systemic disease. In the case of AZA, this drug could also be effective in improving ocular inflammation and in reducing systemic corticosteroids need, in patients who are naïve or refractory to other immunomodulators. This effect has been depicted in the short and long term as well. On the other hand, the evidence also supports the use of ADA and GLM, in different clinical aspects of AU (including refractory patients to other immunomodulators), as they have improved outcomes of interest including AU flares, degree of ocular inflammation, and the need for corticosteroids treatment. In addition, we have evidence of immunomodulators' benefit in the short and the long term. Besides, the AEs reported did not differ from those reported when used these drugs for treatment of other immune-mediated conditions.^[111]

As commented before, regarding the study populations, the included studies analyzed patients with idiopathic AU and patients with an associated systemic disease in whom immunomodulators achieved a good response in many of them. In the case of patients with an associated systemic disease, most of them were SpA patients, especially AS, but the studies also included patients with other types of SpA like psoriatic arthritis. Moreover, 1 study found that MTX improved outcomes in both, HLA-B27 positive and negative patients.^[99] In this article,

although the rate of flares decreased, all the observed flares occurred in the HLA-B27 positive patients.

The selection criteria of the immunomodulators were not described in detail. Classical immunomodulators were used as first-line agents in patients with inadequate response to topical treatments and/or systemic corticosteroids, but also in refractory patients to other immunomodulators, as depicted for anti-TNF α therapies. Doses and routes of administration were those recommended in the summary of products characteristics, and almost 100% of treatments with immunomodulatory drugs were used in monotherapy. Unfortunately there were no comparative studies between immunomodulators.

The main limitation of this SLR is the quality of the included studies that was quite poor in general, limiting the generalization of conclusions. This lack of robust evidence probably, at least in part, might have been solved in daily practice using the evidence and experience from other chronic immune-mediated diseases. Another of the main limitations of the SLR is the lack of proper standardization of the uveitis anatomic classification and definition of outcomes. Therefore, we excluded many articles that actually analyzed patients with AU but did not perform subanalysis of patients with AU. The same way comparisons between studies results were very complicated and a meta-analysis was not possible.

Interestingly, we did not include any article with other biologics like infliximab or tocilizumab. We found some reports during the selection process but eventually excluded them because they did not meet the inclusion criteria, mainly due to lack of subanalysis or due to the sample size of the studies. However, in the literature there are some case series suggesting that these drugs could be effective as those reported with ADA or GLM.^[112-114] In the case of etanercept, observational reports have indicated lower effectiveness and some paradoxical occurrence of uveitis following treatment with this agent.^[115]

In summary, even with all the limitations exposed previously, immunomodulators could be effective in patients with noninfectious and nonmalignant AU in order to prevent flares and improve other ocular outcomes. However, more research is needed in order to properly define the role of each immunomodulator in this population.

References

- [1] Chang JH, Wakefield D. Uveitis: a global perspective. *Ocul Immunol Inflamm* 2002;10:263-79.
- [2] Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987;103:234-5.
- [3] Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol* 2005;50:364-88.
- [4] Munoz-Fernandez S, Martin-Mola E. Uveitis. Best practice and research. *Clin Rheumatol* 2006;20:487-505.
- [5] Careless DJ, Inman RD. Acute anterior uveitis: clinical and experimental aspects. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:432-41.
- [6] Loh AR, Acharya NR. Incidence rates and risk factors for ocular complications and vision loss in HLA-B27-associated uveitis. *Am J Ophthalmol* 2010;150:534-42.e2.
- [7] Labalette P. Refractory anterior uveitis. *J Fr Ophtalmol* 2011;34:122-6.
- [8] Power WJ, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, et al. Outcomes in anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype. *Ophthalmology* 1998;105:1646-51.
- [9] Byun YS, Park YH. Complications and safety profile of posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:159-62.
- [10] Foster CS, Kothari S, Anesi SD, et al. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Surv Ophthalmol* 2016;61:1-7.

- [11] Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, et al. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye* 2000;14:340–3.
- [12] Munoz-Fernandez S, Garcia-Aparicio AM, Hidalgo MV, et al. Methotrexate: an option for preventing the recurrence of acute anterior uveitis. *Eye* 2009;23:1130–3.
- [13] Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1631–4.
- [14] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1–2.
- [15] CEBM. CEBM Levels of Evidence 2011. University of Oxford; 2011. Available at: <http://www.cebmnet/index.aspx?o=1025>. Accessed March 10, 2016.
- [16] Abu El-Asrar AM, Al Tamimi M, Hemachandran S, et al. Prognostic factors for clinical outcomes in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with high-dose corticosteroids. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e486–93.
- [17] Akman-Demir G, Ayranci O, Kurtuncu M, et al. Cyclosporine for Behcet's uveitis: is it associated with an increased risk of neurological involvement? *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(suppl 50):S84–90.
- [18] Al Rashidi S, Al Fawaz A, Kangave D, et al. Long-term clinical outcomes in patients with refractory uveitis associated with Behcet disease treated with infliximab. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21:468–74.
- [19] Alpsyoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002;138:467–71.
- [20] Androudi S, Brazitikos P, Iaccheri B, et al. Outcomes of early and late immunomodulatory treatment in patients with HLA-B27-associated chronic uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol [Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie]* 2003;241:1000–5.
- [21] Arcinue CA, Durrani K, Artornsombudh P, et al. The efficacy and safety of adalimumab in ocular inflammatory disease. *Orphan Drugs Res Rev* 2015;5:69–74.
- [22] Arevalo JF, Lasave AF, Al Jindan MY, et al. Uveitis in Behcet disease in a tertiary center over 25 years: the KKESH Uveitis Survey Study Group. *Am J Ophthalmol* 2015;159:177–82.
- [23] Aydinoglu-Candan O, Araz-Ersan B, Gul A, et al. Anti-interferon alpha antibodies and autoantibodies in patients with Behcet's disease uveitis treated with recombinant human interferon alpha-2a. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol [Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie]* 2015;253:457–65.
- [24] Barreiro-de-Acosta M, Lorenzo A, Dominguez-Munoz JE. Efficacy of adalimumab for the treatment of extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva* 2012;104:468–72.
- [25] Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, et al. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest* 2005;128:1062–147.
- [26] Bernauer W, Pleisch B, Brunner M. Five-year outcome in immune-mediated scleritis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol [Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie]* 2014;252:1477–81.
- [27] Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, et al. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study. *Clin Rheumatol* 2000;19:114–7.
- [28] Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:2447–51.
- [29] Buggage RR, Levy-Clarke G, Sen HN, et al. A double-masked, randomized study to investigate the safety and efficacy of daclizumab to treat the ocular complications related to Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2007;15:63–70.
- [30] Calvo-Rio V, Blanco R, Beltran E, et al. Anti-TNF-alpha therapy in patients with refractory uveitis due to Behcet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology* 2014;53:2223–31.
- [31] Cervantes-Castaneda RA, Bhat P, Fortuna E, et al. Induction of durable remission in ocular inflammatory diseases. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:118–23.
- [32] Chipont E, Espana E, Sanchez S, et al. Intraocular penetration of cyclosporin A in uveitis. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 1993;64:487–94.
- [33] Cordero-Coma M, Yilmaz T, Onal S. Systematic review of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy for treatment of immune-mediated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21:12–20.
- [34] Cordero-Coma M, Calvo-Rio V, Adan A, et al. Golimumab as rescue therapy for refractory immune-mediated uveitis: a three-center experience. *Mediators Inflamm* 2014;2014:717598.
- [35] Cuchacovich M, Gatica H, Verdaguier JI, et al. Treatment of non infectious ocular inflammatory disease with low doses of cyclosporin A. *Tratamiento con dosis bajas de ciclosporina A en pacientes con enfermedad ocular inflamatoria de etiología no infecciosa* 1999;127:277–85.
- [36] Davatchi F, Shahram F, Chams H, et al. High dose methotrexate for ocular lesions of Behcet's disease. Preliminary short-term results. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:579–84.
- [37] de Fidelix TSA, Vieira LA, de Freitas D, et al. Biologic therapy for refractory scleritis: a new treatment perspective. *Int Ophthalmol* 2015;35:903–12.
- [38] Demiroglu H, Ozcebe OI, Barista I, et al. Interferon alfa-2b, colchicine, and benzathine penicillin versus colchicine and benzathine penicillin in Behcet's disease: a randomised trial. *Lancet* 2000;355:605–9.
- [39] Deuter CME, Zierhut M, Mohle A, et al. Long-term remission after cessation of interferon-alpha treatment in patients with severe uveitis due to Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2010;62:2796–805.
- [40] Diaz-Llopis M, Garcia-Delpech S, Salom D, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008;24:351–61.
- [41] Diaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuna C, et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology* 2012;119:1575–81.
- [42] Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2013;4:777–87.
- [43] Durrani K, Kempen JH, Ying GS, et al. Adalimumab for ocular inflammation. *Ocular Immunol Inflamm* 2016;25:405–12.
- [44] Flores M, Gudino Perez R, Rios Prado R, et al. Comparative study of the treatment of autoimmune uveitis with prednisone and with cyclophosphamide and azathioprine. *Estudio comparativo entre el tratamiento de la uveitis autoinmune con prednisona y con ciclofosfamida y azatioprina* 2001;48:75–9.
- [45] Foster CS, Tufail F, Waheed NK, et al. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. *Arch Ophthalmol* 2003;4:437–40.
- [46] Fujino Y, Joko S, Masuda K, et al. Cyclosporin microemulsion pre-concentrate treatment of patients with Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43:318–26.
- [47] Galor A, Jabs DA, Leder HA, et al. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *Ophthalmology* 2008;115:1826–32.
- [48] Galor A, Perez VL, Hammel JP, et al. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology* 2006;113:2317–23.
- [49] Giardina A, Ferrante A, Ciccio F, et al. One year study of efficacy and safety of infliximab in the treatment of patients with ocular and neurological Behcet's disease refractory to standard immunosuppressive drugs. *Rheumatol Int* 2011;31:33–7.
- [50] Gueudry J, Wechsler B, Terrada C, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha2a therapy in severe uveitis associated with Behcet disease. *Am J Ophthalmol* 2008;146:837–44.e1.
- [51] Hasanreisoglu M, Cubuk MO, Ozdek S, et al. Interferon alpha-2a therapy in patients with refractory Behcet uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;25:71–5.
- [52] Hogan AC, McAvoy CE, Dick AD, et al. Long-term efficacy and tolerance of tacrolimus for the treatment of uveitis. *Ophthalmology* 2007;114:1000–6.
- [53] Hueber W, Patel DD, Dryja T, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med* 2010;52:ra72.
- [54] Interlandi E, Leccese P, Olivieri I, et al. Adalimumab for treatment of severe Behcet's uveitis: a retrospective long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(suppl 84):S58–62.
- [55] Isnard Bagnis C, Tezenas du Montcel S, Beauflis H, et al. Long-term renal effects of low-dose cyclosporine in uveitis-treated patients: follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2962–8.
- [56] Joshi L, Talat L, Yaganti S, et al. Outcomes of changing immunosuppressive therapy after treatment failure in patients with noninfectious uveitis. *Ophthalmology* 2014;121:1119–24.

- [57] Jouve L, Benrabah R, Héron E, et al. Multiple sclerosis-related uveitis: Does MS treatment affect uveitis course? *Ocular Immunol Inflamm* 2016;25:302–7.
- [58] Kaplan-Messas A, Barkana Y, Avni I, et al. Methotrexate as a first-line corticosteroid-sparing therapy in a cohort of uveitis and scleritis. *Ocular Immunol Inflamm* 2003;11:131–9.
- [59] Kavandi H, Khabbazi A, Kolahi S, et al. Long-term efficacy and safety of interferon α -2a therapy in severe refractory ophthalmic Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2003;35:2765–9.
- [60] Krause L, Altenburg A, Pleyer U, et al. Long-term visual prognosis of patients with ocular Adamantiades-Behçet's disease treated with interferon-alpha-2a. *J Rheumatol* 2008;35:896–903.
- [61] Kruh JN, Yang P, Suelves AM, et al. Infliximab for the treatment of refractory noninfectious Uveitis: a study of 88 patients with long-term follow-up. *Ophthalmology* 2014;121:358–64.
- [62] Larkin G, Lightman S. Mycophenolate mofetil. A useful immunosuppressive in inflammatory eye disease. *Ophthalmology* 1999;106:370–4.
- [63] Lau CH, Comer M, Lightman S. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in the control of severe intraocular inflammation. *Clin Exp Ophthalmol* 2003;31:487–91.
- [64] Lee SH, Chung H, Yu HG. Clinical outcomes of cyclosporine treatment for noninfectious uveitis. *Korean J Ophthalmol* 2012;26:21–5.
- [65] Lian F, Zhou J, Wei C, et al. Anti-TNF α agents and methotrexate in spondyloarthritis related uveitis in a Chinese population. *Clin Rheumatol* 2015;34:1913–20.
- [66] Martel JN, Esterberg E, Nagpal A, et al. Infliximab and adalimumab for uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2012;20:18–26.
- [67] Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial [Internet]. *Br J Ophthalmol*. 1992;4:241–3. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cochrane/central/articles/283/CN-00087283/framehtml>. Accessed March 10, 2016.
- [68] Papaliadis GN, Chu D, Foster CS. Treatment of ocular inflammatory disorders with dactizumab. *Ophthalmology* 2003;110:786–9.
- [69] Prete M, Guerriero S, Dammacco R, et al. Autoimmune uveitis: a retrospective analysis of 104 patients from a tertiary reference center. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2014;4:17.
- [70] Riancho-Zarrabietia L, Calvo-Río V, Blanco R, et al. Anti-TNF-alpha therapy in refractory uveitis associated with sarcoidosis: multicenter study of 17 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:361–8.
- [71] Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewé R, et al. Observed incidence of uveitis following certolizumab pegol treatment in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res* 2016;68:838–44.
- [72] Saenz A, Ausejo M, Shea B, et al. Pharmacotherapy for Behçet's syndrome. *Cochrane Database of Syst Rev* 2000;2:CD001084.
- [73] Sainz de la Maza M, Molina N, Gonzalez-Gonzalez LA, et al. Scleritis therapy. *Ophthalmology* 2012;119:51–8.
- [74] Sainz de la Maza M, Molina N, Gonzalez-Gonzalez LA, et al. Scleritis associated with relapsing polycondritis. *Br J Ophthalmol* 2016;100:1290–4.
- [75] Sakai T, Watanabe H, Kuroyanagi K, et al. Health- and vision-related quality of life in patients receiving infliximab therapy for Behçet uveitis. *Br J Ophthalmol* 2013;97:338–42.
- [76] Shakoor A, Esterberg E, Acharya NR. Recurrence of uveitis after discontinuation of infliximab. *Ocul Immunol Inflamm* 2014;22:96–101.
- [77] Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2010;69:226–9.
- [78] Simonini G, Cimaz R, Jones GT, et al. Non-anti-TNF biologic modifier drugs in non-infectious refractory chronic uveitis: The current evidence from a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:238–50.
- [79] Smith JR, Levinson RD, Holland GN, et al. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2001;45:252–7.
- [80] Sobaci G, Erdem U, Durukan AH, et al. Safety and effectiveness of interferon alpha-2a in treatment of patients with Behçet's uveitis refractory to conventional treatments. *Ophthalmology* 2010;117:1430–5.
- [81] Sobrin L, Kim EC, Christen W, et al. Infliximab therapy for the treatment of refractory ocular inflammatory disease. *Arch Ophthalmol* 2007;125:895–900.
- [82] Sobrin L, Christen W, Foster CS. Mycophenolate mofetil after methotrexate failure or intolerance in the treatment of scleritis and uveitis. *Ophthalmology* 2008;115:1416–21.e1.
- [83] Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005;123:903–12.
- [84] Suhler EB, Lowder CY, Goldstein DA, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicenter, open-label, prospective trial. *Br J Ophthalmol* 2013;97:481–6.
- [85] Suhler EB, Lim LL, Beardsley RM, et al. Rituximab therapy for refractory scleritis: results of a phase I/II dose-ranging, randomized, clinical trial. *Ophthalmology* 2014;121:1885–91.
- [86] Sullu Y, Oge I, Erkan D, et al. Cyclosporin: a therapy in severe uveitis of Behçet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:96–9.
- [87] Takeuchi M, Asukata Y, Kawagoe T, et al. Infliximab monotherapy versus infliximab and colchicine combination therapy in patients with Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2012;20:193–7.
- [88] Takeuchi M. A systematic review of biologics for the treatment of noninfectious uveitis. *Immunotherapy* 2013;5:91–102.
- [89] Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, et al. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behçet's disease: a multicenter study. *Ophthalmology* 2014;121:1877–84.
- [90] Tugal-Tutkun I, Guneş-Tefekli E, Urgancıoğlu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie] 2006;244:1692–5.
- [91] Tugal-Tutkun I, Kadayifcilar S, Khairallah M, et al. Safety and efficacy of gevokizumab in patients with Behçet's disease uveitis: results of an exploratory phase 2 study. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;25:62–70.
- [92] Vallet H, Riviere S, Sanna A, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun* 2015;62:67–74.
- [93] Vallet H, Seve P, Biard L, et al. Infliximab versus adalimumab in the treatment of refractory inflammatory uveitis: a multicenter study from the French Uveitis Network. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1522–30.
- [94] Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporin A therapy in treating chronic, noninfectious uveitis. *Ophthalmology* 1996;103:365–74.
- [95] Wieringa WG, Wieringa JE, ten Dam-van Loon NH, et al. Visual outcome, treatment results, and prognostic factors in patients with scleritis. *Ophthalmology* 2013;120:379–86.
- [96] Wu D, Guo Y-Y, Xu N-N, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:19.
- [97] Yazici H, Pazarlı H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome [Internet]. *N Engl J Med*. 1990;5:281–5. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cochrane/central/articles/848/CN-00064848/framehtml>. Accessed March 10, 2016.
- [98] Zaghero JM, Yamamoto MM, Souza MB, et al. Chlorambucil and cyclosporine A in Brazilian patients with Behçet's disease uveitis: a retrospective study. *Arq Bras Oftalmol* 2010;73:40–6.
- [99] Bachtá A, Kisiel B, Thustochowicz M, et al. High efficacy of methotrexate in patients with recurrent idiopathic acute anterior uveitis: a prospective study. *Arch Immunol Ther Exp* 2016;65:93–7.
- [100] Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, et al. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:95–101.
- [101] Dobner BC, Max R, Becker MD, et al. A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis [Internet]. *Br J Ophthalmol*. 2013;2:134–8. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cochrane/central/articles/415/CN-00859415/framehtml>. Accessed March 11, 2016.
- [102] Dougados M, Berenbaum F, Maetzel A, et al. Prevention of acute anterior uveitis associated with spondylarthropathy induced by salazosulfapyridine. *Rev Rhum Ed Fr* 1993;60:81–3.
- [103] Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Methotrexate for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2009;116:2188–98.e1.
- [104] Kacmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2010;117:576–84.
- [105] Mathews JD, Crawford BA, Bignell JL, et al. Azathioprine in active chronic iridocyclitis. A double-blind controlled trial [Internet]. *Br J Ophthalmol*. 1969;5:327–30. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cochrane/central/articles/222/CN-00003222/framehtml>. Accessed March 11, 2016.
- [106] Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, Fernandez-Melon J, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol* 2003;30:1277–9.

- [107] Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol* 2009;148:500–9.e2.
- [108] Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:696–701.
- [109] Samson CM, Waheed N, Baltatzis S, et al. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients. *Ophthalmology* 2001;108:1134–9.
- [110] Yazgan S, Celik U, Işık M, et al. Efficacy of golimumab on recurrent uveitis in HLA-B27-positive ankylosing spondylitis. *Int Ophthalmol* 2016;37:139–45.
- [111] de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: a systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Joint Bone Spine* 2016;84:133–40.
- [112] Matsuda J, Kaburaki T, Kobayashi S, et al. Treatment of recurrent anterior uveitis with infliximab in patient with ankylosing spondylitis. *Jpn J Ophthalmol* 2013;57:104–7.
- [113] El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology* 2002;109:2342–6.
- [114] Calvo-Rio V, Santos-Gomez M, Calvo I, et al. Anti-IL6-R Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to anti-TNF therapy. A multicenter study of 25 patients. *Arthritis Rheumatol* 2016;69:668–75.
- [115] Fabiani C, Vitale A, Lopalco G, et al. Different roles of TNF inhibitors in acute anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis: state of the art. *Clin Rheumatol* 2016; 35:2631–8.

ARTÍCULO S3

Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with non-infectious intermediate and posterior uveitis, panuveitis and macular edema: A systematic literature review

Eficacia y seguridad de los fármacos inmunomoduladores en pacientes con uveítis no infecciosa intermedia y posterior, panuveítis y edema macular: una revisión sistemática de la literatura.

Autores: Alejandro Gómez-Gómez, Estíbaliz Loza, M. Piedad Rosario, Gerard Espinosa, José M García Ruiz de Morales, José M Herrera, Santiago Muñoz-Fernández, Luis Rodríguez-Rodríguez, Miguel Cordero-Coma, en nombre de la Sociedad Española de Inflammation Ocular (SEIO).

Antecedentes: Las UNI no anteriores son enfermedades que pueden afectar negativamente a la visión y que a menudo requieren el uso de medicamentos inmunomoduladores para su manejo.

Objetivos: Evaluar la evidencia publicada sobre el uso de inmunomoduladores en pacientes adultos con UNI no anteriores, incluyendo UI, UP, PanU y EM.

Métodos: se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura. Se diseñaron estrategias de búsqueda para Medline, Embase y las Cochrane para artículos hasta 2019, con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de los inmunomoduladores. Posteriormente, se evaluó la calidad de los estudios incluidos utilizando la Escala de Jadad.

Resultados: Se seleccionaron diecinueve ensayos clínicos aleatorizados de entre los 1,103 artículos inicialmente obtenidos. Entre los estudios, se observó importante heterogeneidad en cuanto a las características de los pacientes, las dosis de tratamiento y las medidas de resultado. Los resultados más frecuentemente analizados incluyeron AV, grosor macular y opacidad vítrea (OV). Se utilizaron diferentes inmunomoduladores a sus dosis habituales. MTX, MMF, CsA, tacrolimus, ADA y sarilumab resultaron eficaces en UNI

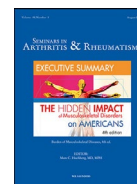
no anteriores. RTX combinado con MTX fue efectivo en UP. El interferón- β fue superior al MTX, aunque con más eventos adversos en la IU con EM. CsA fue similar a Cyc en cuanto a su eficacia en el tratamiento de pacientes con uveítis asociada a enfermedad de Behçet. Tacrolimus fue más seguro y similar en cuanto a eficacia a CsA. Cyc fue efectiva en el tratamiento de pacientes con coroiditis serpiginosa, pero cuando se combinó con AZA en pacientes con UP, no se observó mejoría en cuanto a la AV. Secukinumab no previno las recurrencias de las UNI no anteriores, aunque administrado de forma intravenosa mostró una tasa de respuesta más alta que cuando se usó de forma subcutánea. Daclizumab no demostró beneficios en la UNI no anterior en Behçet.

Conclusión: Varios inmunomoduladores y sus combinaciones pueden ser útiles en el tratamiento de las UNI no anteriores. Los estudios disponibles fueron heterogéneos en cuanto a las características de los pacientes y los resultados.



Contents lists available at ScienceDirect

Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit

Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with non-infectious intermediate and posterior uveitis, panuveitis and macular edema: A systematic literature review



Alejandro Gómez-Gómez^{a,b}, Estíbaliz Loza^c, M^a Piedad Rosario^c, Gerard Espinosa^d, José M García Ruiz de Morales^e, José M Herrera^f, Santiago Muñoz-Fernández^{a,g}, Luis Rodríguez-Rodríguez^{a,h}, Miguel Cordero-Coma^{i,*}, on behalf of the Spanish Society of Ocular Inflammation (SEIOC)

^a Medicine Department, Universidad Complutense de Madrid, Spain

^b Rheumatology Department, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, Spain

^c Instituto de Salud Musculoesquelética (INMUSC), Madrid, Spain

^d Department of Autoimmune Diseases, Institut Clinic de Medicina i Dermatologia, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

^e Immunology unit, Complejo Asistencial Universitario e Instituto de Biomedicina Universidad de León (IBIOMED), León, Spain

^f Instituto Universitario de Oftalmobiología (IOBA), University of Valladolid, Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Spain

^g Universidad Europea de Madrid, Madrid, Spain

^h Rheumatology department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

ⁱ Uveitis unit, Complejo Asistencial Universitario e Instituto de Biomedicina University of León (IBIOMED), León, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Intermediate uveitis
Posterior uveitis
Panuveitis
Macular edema
Systematic literature review
Immunomodulators

ABSTRACT

Background: Non-infectious non-anterior uveitis (NINA) is a sight-threatening condition that often requires immunomodulatory drugs (IMDs) for its management.

Objectives: To evaluate the published evidence regarding the use of IMDs in adult patients with NINA uveitis including intermediate (IU) and posterior uveitis (PU), panuveitis (PanU) and macular edema (ME).

Methods: We performed a systematic literature review. Search strategies were designed for Medline, Embase, and Cochrane Libraries for articles up to 2019 to evaluate the efficacy and safety of the IMDs. A quality assessment was performed using the Jadad Scale.

Results: Nineteen randomized clinical trials were selected from the 1,103 articles retrieved. Characteristics of patients, treatment dosages and outcome measures were heterogeneous. The outcomes most frequently analyzed were visual acuity (VA), macular thickness and vitreous haze (VH). Different IMDs were used at their usual dosages. Methotrexate (MTX), micophenolate mofetil, cyclosporine A (CsA), tacrolimus, adalimumab and sarilumab were effective in NINA uveitis. Rituximab combined with MTX was effective in PU. Interferon- β was superior to MTX, albeit with more adverse events in IU with ME. CsA was similar to cyclophosphamide (Cyc) in Behçet uveitis. Tacrolimus was safer and similar to CsA. Cyc was effective in serpiginoid choroiditis, but when combined with azathioprine in PU, but did not improve VA. Secukinumab did not prevent NINA uveitis recurrences, although intravenously it showed a higher response rate than when used subcutaneously. Daclizumab did not show any benefits in Behçet NINA uveitis.

Conclusion: Several IMDs and their combinations can be useful in treating NINA uveitis. The available studies were heterogeneous regarding patient characteristics and outcomes.

© 2020 Published by Elsevier Inc.

Introduction

Non-infectious non-anterior (NINA) uveitis, and especially posterior uveitis (PU), are vision threatening conditions often leading to

visual impairment and severely impacting patients' quality of life [1]. NINA uveitis includes intermediate uveitis (IU), PU, panuveitis (PanU) and/or uveitic macular edema (ME). They can occur not only as isolated conditions, but also as manifestations of an underlying systemic disease, including rheumatic conditions, in a significant number of patients [2]. Although many patients respond well to treatment, these types of uveitis can have a poor visual prognosis and even lead

* Corresponding author.

E-mail address: mcorderol@saludcastillayleon.es (M. Cordero-Coma).

