

Actualización en uveítis asociada a artritis idiopática juvenil (AIJ)

Inés Yago Ugarte¹
Pablo Mesa del Castillo Bermejo²
José María Marín Sánchez¹
María José Lorente Sánchez²

1. Servicio de Oftalmología. Sección Oftalmología Infantil. HUVA
2. Servicio de Reumatología Infantil. HUVA

UNA NUEVA
Innovación
EN GLAUCOMA

Duokopt®

20 MG/ML DORZOLAMIDA + 5 MG/ML TIMOLOL · COLIRIO EN SOLUCIÓN

**2 MESES DE
DORZOLAMIDA
/TIMOLOL**

**con 0%
CONSERVANTES**



C.N. 703828.3

EASYGRIP®
Tecnología
patentada
FÁCIL USO



 **Thea**

POR UNA GENERACIÓN SIN CONSERVANTES

Actualización en uveítis asociada a artritis idiopática juvenil (AIJ)

Índice

Clasificación de la artritis idiopática juvenil (AIJ)	4
Introducción	4
Etiopatogenia	4
Formas clínicas	4
Artritis idiopática juvenil sistémica	5
Artritis oligoarticular	7
Artritis poliarticular	8
Artritis relacionada con la entesitis (AIJ-ERA)	9
Artritis psoriásicas	10
Artritis indiferenciadas	10
Bibliografía	11
Epidemiología de la AIJ-u. Factores de riesgo de desarrollo de uveítis	12
Epidemiología de la AIJ	12
Epidemiología de la uveítis asociada a AIJ (AIJ-u). Factores de riesgo de desarrollo de uveítis	12
Bibliografía	14
Clínica de la uveítis asociada a AIJ. Factores de riesgo de mal pronóstico 16	
Factores de riesgo de mal pronóstico	18
Complicaciones de las uveítis asociadas a AIJ	21
Bibliografía	22
Manejo oftalmológico de la AIJ-u	24
Screening oftalmológico del paciente con AIJ	24
Tratamiento oftalmológico de la uveítis	27
Manejo de la catarata uveítica asociada a AIJ	28
Manejo del edema macular asociado a AIJ	31
Manejo del glaucoma asociado a AIJ-u	33
Manejo de otras complicaciones de AIJ-u	34
Bibliografía	35
Tratamiento sistémico de la uveítis asociada a artritis idiopática juvenil (AIJ)	39
Introducción	39
Inmunosupresores	40
Tratamiento biológico	41
Estrategias de tratamiento sistémico en AIJ-u	43
Bibliografía	44

Clasificación de la artritis idiopática juvenil (AIJ)

María José Lorente Sánchez

Introducción

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática crónica más frecuente en la infancia, y se define como la presencia de artritis en una o más articulaciones durante al menos 6 semanas, sin etiología conocida y con edad al debut menor de 16 años. Se habla de artritis ante la presencia de tumefacción articular o al menos dos de estos signos: dolor (espontáneo o a la palpación), rubor, impotencia funcional o limitación articular.

El diagnóstico es clínico, ya que no existe ninguna prueba complementaria patognomónica, y el tratamiento es paliativo, dirigido a controlar la inflamación y mejorar la calidad de vida: seguimiento multidisciplinar.

El espectro clínico es amplio; esto plantea la posibilidad de que realmente se trate de distintas enfermedades con un patrón en común: inflamación articular crónica.

Las primeras descripciones datan de 1867, por Cornil, y 1890, por Diamant-Berger. En 1940 Coss y Boots la denominaron *artritis reumatoide juvenil* y desde entonces ha habido varias clasificaciones, con diferencias y similitudes, hasta que en 1993 la Liga Internacional contra el Reumatismo (ILAR) propuso la unificación de criterios y la denominación de *artritis idiopática juvenil* (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la artritis idiopática juvenil (AIJ)

	ACR	EULAR (1977)	ILAR (1993)
Categorías	3	6	7
Edad de inicio	<16	<16	<16
Duración artritis	6 sem.	3 meses	6 sem.
Incluye espondilitis	No	Sí	Sí
Incluye artritis psoriásica	No	Sí	Sí
Incluye enfermedad inflamatoria intestinal	No	Sí	Sí
Exclusión de otras enfermedades	Sí	Sí	Sí

ACR: Colegio Americano de Reumatología; EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo; ILAR: Liga Internacional de Asociaciones para la Reumatología.

Etiopatogenia

Desconocida. Se postula que existe una respuesta inmunitaria patológica a ciertos desencadenantes en pacientes genéticamente susceptibles.

Formas clínicas

Tabla 2. Clasificación de Edmonton de artritis idiopática juvenil

SUBTIPO	DEFINICIÓN	EXCLUSIONES
Artritis sistémica	Artritis de una o más articulaciones con o precedida por fiebre diaria de al menos dos semanas de duración, documentada por al menos tres días y acompañada por alguno de los siguientes elementos: 1. Exantema evanescente, no fijo, eritematoso 2. Adenomegalias generalizadas 3. Hepatomegalia o esplenomegalia 4. Serositis	a, b, c, d
Oligoartritis	Artritis que afecta de 1-4 articulaciones durante los primeros seis meses de la enfermedad. Dos subcategorías: 1. Oligoartritis persistente 2. Oligoartritis extendida	a, b, c, d, e
Poliartritis FR negativo	Artritis que afecta cinco articulaciones o más durante los primeros seis meses de la enfermedad, test para FR negativo	a, b, c, d, e
Poliartritis FR positivo	Artritis que afecta cinco articulaciones o más durante los primeros seis meses de la enfermedad, asociada con test para FR positivos en dos ocasiones separadas por tres meses	a, b, c, e
Artritis psoriásica	Artritis y entesitis, o artritis o entesitis, con al menos dos de los siguientes: a. Presencia o historia de dolor a la palpación de la articulación sacroilíaca y/o dolor espinal inflamatorio b. Presencia de HLA-B27 positivo c. Inicio de artritis en un varón mayor de 6 años de edad d. Uveítis anterior aguda sintomática e. Historia de espondilitis anquilosante, artritis relacionada a entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en un familiar de primera línea	a, d, e
Artritis indiferenciada	Niños con artritis de causa desconocida que persiste al menos por seis semanas en los que: 1. No se reúnen criterios diagnósticos para ninguna de las categorías anteriores o 2. Se reúnen criterios diagnósticos para más de una categoría	

Petty, et al. J Rheumatol 2004; 31: 390-2.

Criterios de exclusión:

1. Psoriasis o historia de psoriasis en el paciente o en familiar de 1.º grado
2. Artritis en un varón HLA B27+ después de los 6 años de edad
3. Espondiloartritis anquilosante, ARE, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda en el paciente e historia familiar
4. Presencia de factor reumatoide positivo en al menos dos determinaciones separadas 3 meses

Artritis idiopática juvenil sistémica (fig. 1)

- **Epidemiología:** Constituye un 10% de todos los casos de AIJ. Igual incidencia en ambos sexos, con pico máximo entre 1-5 años.
- **Clínica:** Predominio de los síntomas extraarticulares. Tríada: fiebre, exantema y artritis.

Figura 1.
 ALJ sistémica. Detalle del exantema maculopapuloso en tronco y extremidades, con fenómeno de Koebner en región abdominal y de la hepatoesplenomegalia.



- **Fiebre** (100 %): Durante más de 2 semanas (al menos 3 días consecutivos) con picos vespertinos de hasta 40 °C. Irritabilidad, afectación del estado general. Asocia:
- **Exantema** (90 %): Maculopapuloso, en tronco y extremidades, que se intensifica con el calor o rascado (fenómeno de Koebner) y desaparece al ceder la fiebre. Color salmón, migratorio, evanescente.
- **Artritis**: De inicio en miembros inferiores, posteriormente poliarticular (muñecas, dedos, vértebras cervicales), potencialmente destructiva; tenosinovitis, mialgias.
- **Adenopatías** (80 %): Indoloras y elásticas, móviles. Localización cervical, axilar e inguinal.
- **Hepatomegalia** (50 %).
- **Esplenomegalia** (30 %): En fases iniciales. No se asocia a Sd. Felty.
- **Serositis** (30 %): Derrame pericárdico, derrame pleural, peritonitis estéril, etc.
- **Pruebas complementarias**: Anemia, leucocitosis, trombocitosis e incremento de reactantes de fase aguda (RFA).
- **Tratamiento**: Corticoides (bolos, 1-2 mg/kg), AINEs, metotrexato, ciclosporina A, fármacos biológicos (anti-TNF, anti-IL 6, anti-IL 1), trasplante autólogo de médula ósea.
- **Evolución**: Es monocíclica en el 40 % de casos, aunque el 30 % evoluciona hacia una forma poliarticular incapacitante que ensombrece el pronóstico. La mortalidad es <0,5 % gracias a la terapia biológica, y se relaciona con infecciones durante la corticoterapia, la amiloidosis y el síndrome de activación macrófagica. (El síndrome de activación macrófagica es una complicación rara, pero aguda y potencialmente letal, que cursa con fiebre persistente, sangrado cutaneomucoso, hepatoesplenomegalia, afectación neurológica y fallo multiorgánico. Como desencadenantes, se han descrito cambios terapéuticos e infecciones. En la analítica se halla descenso de VSG, plaquetas, leucocitos y fibrinógeno, y aumento de transaminasas, LDH, triglicéridos, dímero D y tiempo de protrombina alargado. El tratamiento debe ser agresivo, con corticoides, inmunoglobulinas y quimioterápicos [protocolo HLH-2004].)

Criterios de exclusión:

1. Psoriasis en paciente o familiar de 1.^{er} grado
2. Artritis en varón mayor de 6 años HLA-B27+
3. EA, AIJ-ERA, enfermedad inflamatoria intestinal + sacroileítis, uveítis anterior aguda o Sd. Reiter en familiar de 1.^{er} grado
4. Positividad de factor reumatoide IgM en 2 determinaciones separadas 3 meses

Artritis oligoarticular (fig. 2)

- **Epidemiología:** Es la forma más común de AIJ (50%). Predominio femenino (3:1), con pico de incidencia entre 1 y 2 años.
- **Clínica:** Artritis de 4 o menos articulaciones en los 6 primeros meses. Se subdivide en extendida si pasados los 6 primeros meses aumenta el número de articulaciones afectas, y en persistente en caso contrario. El 50% debuta con afectación monoarticular: rodilla (89%), tobillo (36%), pequeñas articulaciones (6%), codos, cadera, muñeca o articulación temporomandibular (3%). La uveítis anterior o la iridociclitis crónica, constituye la afectación extraarticular más importante (20%); es más frecuente en casos ANA+ y suele ser asintomática.
- **Pruebas complementarias:** Escaso aumento de RFA, el líquido sinovial es de tipo inflamatorio y el cultivo negativo. En el 70-85% aparecen positivos los anticuerpos antinucleares (ANA $\geq 1/160$), siendo negativos el factor reumatoide, IgG anti-DNA y los ENA.
- **Tratamiento:** AINEs, corticoides intraarticulares, metotrexato, fisioterapia, ortesis, etc.
- **Evolución:** Constituyen factores de mal pronóstico funcional presentar al debut edad precoz, VSG elevada y afectación de cadera, la forma extendida y la positividad de ANA. Para un correcto diagnóstico debemos descartar otras causas: infecciones, traumatismos, oncohematológicas y otras enfermedades autoinflamatorias.

Figura 2.
AIJ oligoarticular. Tumefacción de rodilla izquierda.



Criterios de exclusión:

1. Psoriasis en el paciente o en familiar de 1.º grado
2. Artritis en varón mayor de 6 años HLA B27+
3. EA, AIJ-ERA, enfermedad inflamatoria intestinal + sacroileítis, uveítis anterior aguda o Sd. Reiter en familiar de 1.º grado
4. Positividad de factor reumatoide IgM en 2 determinaciones separadas 3 meses
5. Presencia de AIJ sistémica

Artritis poliarticular (fig. 3)

- **Epidemiología:** 20 % de casos, con predominio femenino.
- **Clínica:** Artritis en 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses. Se subdivide en factor reumatoide (FR) negativo o FR positivo (2 determinaciones positivas separadas 3 meses).
 - **AIJ poliarticular FR negativo:** Incidencia: 2-5 años, artritis más asimétrica, menor número de articulaciones y con debut más precoz que en FR positivo. Asocia sintomatología inespecífica (astenia, retraso del crecimiento) y uveítis ANA+ en el 15 % de casos. Existe moderada ↑RFA, leucocitosis, trombocitosis, anemia y ANA+ (50 %). El tratamiento incluye: AINEs, corticoides, metotrexato, leflunomida, fármacos biológicos (anti-TNF, abatacept, tocilizumab). Presenta una alta morbilidad.
 - **AIJ poliarticular FR positivo:** Incidencia: 9-11 años, artritis más simétrica, con afectación típica de manos y nódulos reumatoides en prominencias óseas. Afectación extraarticular en forma de astenia, pérdida de peso, Sd. Felty (neutropenia, esplenomegalia y artritis reumatoide), cardíaca y pulmonar. El factor reumatoide es positivo, con mayor probabilidad de presentar erosiones si además se positivizan los anticuerpos antipéptido citrulinado. El tratamiento es similar al grupo anterior, con una evolución más agresiva y discapacitante.

Figura 3.

AIJ poliarticular.
 A: Afectación bilateral de tobillos y rodilla izquierda.
 B: Detalle de cicatriz en rodilla derecha tras artrotomía con toma de biopsia sinovial. Lesiones cutáneas residuales de impétigo ampolloso.



Criterios de exclusión:

1. Psoriasis en el paciente o en familiar de 1.º grado
2. Artritis en varón mayor de 6 años HLA B27+
3. EA, AIJ-ERA, enfermedad inflamatoria intestinal + sacroileítis, uveítis anterior aguda o Sd. Reiter en familiar de 1.º grado
4. Presencia de AIJ sistémica
5. En FR negativo: Positividad de factor reumatoide IgM en 2 determinaciones separadas 3 meses

Artritis relacionada con la entesitis (AIJ-ERA) (fig. 4)

- **Epidemiología:** 10 % de casos. También llamada espondilitis anquilosante de inicio juvenil. Predominio masculino, con edad media al debut de 11 años. Se relaciona con HLA B27 y se ha descrito asociación con enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva y uveítis anterior aguda.
- **Clínica:** Artritis y entesitis (inflamación en el lugar de inserción del tendón o fascia), o bien artritis o entesitis más 2 de: dolor inflamatorio espinal o sacroilíaco, inicio <6 años, HLA B27+, antecedentes familiares en 1.º-2.º grado de enfermedad relacionada con HLA B27, uveítis anterior aguda. Afectación articular asimétrica, inicialmente rodillas y tobillos, y posteriormente sacroilíacas y columna vertebral.
- **Pruebas complementarias:** Elevación VSG, trombocitosis, HLA B27 +, ANA negativo.
- **Tratamiento:** AINEs, corticoides, sulfasalazina, metotrexato, anti-TNF.
- **Evolución:** Actividad persistente en 60-80 % de casos, con pérdida de movilidad axial.

Criterios de exclusión:

1. Psoriasis confirmada en el paciente o en familiar de 1.º grado
2. AIJ sistémica

Figura 4.
AIJ-ERA. Sacroileítis bilateral.



Artritis psoriásicas (fig. 5)

- **Epidemiología:** 5-10% de casos, con dos picos de incidencia: preescolar y 7-10 años, con predominio femenino.
- **Clínica:** Se trata de un grupo heterogéneo, en el que los síntomas pueden no coincidir en el tiempo. Para el diagnóstico debe existir artritis y psoriasis o 2 de: dactilitis, onicopatía (pitting) o familiares de 1.º grado con psoriasis. Pueden asociar uveítis aguda o crónica.
- **Pruebas complementarias:** Analítica poco útil, ANA+ (60%) y FR negativo.
- **Tratamiento:** AINEs, corticoides, sulfasalazina, metotrexato, anti-TNF.
- **Evolución:** Peor pronóstico frente a otros tipos, con actividad más persistente.

Criterios de exclusión:

1. Artritis en varón mayor de 6 años HLA B27+
2. EA, AIJ-ERA, enfermedad inflamatoria intestinal + sacroileítis, uveítis anterior aguda o Sd. Reiter en familiar de 1.º grado
3. Positividad de factor reumatoide IgM en 2 determinaciones separadas 3 meses
4. Presencia de AIJ sistémica

Figura 5.

AIJ psoriásica.

A: Onicopatía psoriásica en 1.º dedo del pie derecho.

B: Dactilitis en 3.º dedo del pie derecho, y en 2.º y 4.º del pie izquierdo.



Artritis indiferenciadas

En este grupo se incluyen a los pacientes que no cumplen criterios de grupo o que cumplen criterios de más de uno.

Bibliografía

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. *International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001*. J Rheumatol 2004; 31: 390-2.
2. European League Against Rheumatism EULAR Bulletin No. 4: *Nomenclature and classification of arthritis in children*. Basel: National Zeitung AG, 1977.
3. Merino R, De Inocencio J, García-Consuegra J. *Evaluation of revised (Edmonton 2001) ILAR classification criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis in Spanish children*. J Rheumatol 2005; 32: 559-61.
4. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N, for the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), the Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). *American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of Juvenile Idiopathic Arthritis*. Arthritis Care Res 2011; 63: 929-36.
5. Ravelli A, Martini A. *Juvenile Idiopathic Arthritis*. Lancet 2007; 369: 767-78.

Epidemiología de la AIJ-u. Factores de riesgo de desarrollo de uveítis

Inés Yago Ugarte

Epidemiología de la AIJ

La AIJ es la enfermedad reumática más frecuente en la edad infantil. Los datos epidemiológicos de los que disponemos, basados en estudios poblacionales en Europa y Estados Unidos, cifran su incidencia entre 3-23 casos por cada 100.000 habitantes, con una prevalencia de entre 16 y 24 casos por cada 100.000 habitantes¹⁻⁷.

Existe una cierta distribución geográfica de la enfermedad, que parece ser algo más frecuente en Europa y América, y algo menos en el continente asiático. Dentro de Europa es más prevalente en el norte que en el sur⁸.

La AIJ tiene predilección por la raza caucásica, con una menor incidencia en personas pertenecientes a otras etnias⁹.

Epidemiología de la uveítis asociada a AIJ (AIJ-u). Factores de riesgo de desarrollo de uveítis

La uveítis infantil es, en términos generales, entre 5-10 veces menos frecuente que en la edad adulta. La enfermedad sistémica a la que se asocia con más frecuencia es la AIJ. Existe mucha variabilidad entre los distintos datos publicados al respecto, pero según un artículo de revisión, publicado en 2006, un 8,3 % de los pacientes de AIJ padecerán uveítis a lo largo del curso clínico de la enfermedad¹⁰. Sin embargo, el riesgo de padecer uveítis varía considerablemente en función del subtipo de enfermedad.

La incidencia acumulada de uveítis en AIJ oligoarticular extendida (tabla 1A), forma clínica con mayor tendencia a la afectación ocular, es del 25-30 %, seguida de la oligoarticular persistente (16-18 %), la forma poliarticular FR- (4-14 %) y la artritis psoriásica (10-12 %)¹⁰. Estos datos coinciden con los del registro nacional de AIJ alemán (tabla 1B)¹¹.

Tabla 1A. Incidencia de uveítis asociada a AIJ en los distintos grupos de enfermedad según revisión sistemática de publicaciones entre 1980 y 2004¹⁰

SUBGRUPO AIJ	PACIENTES CON UVEÍTIS (%)	RR DE UVEÍTIS (95% IC)
Oligoarticular	12,4	10,9 - 13,9
Poliarticular	4,3	3,3 - 5,5
Sistémica	1,8	1,0 - 3,0

Tabla 1B. Prevalencia de la enfermedad en los distintos subgrupos de AIJ según el registro nacional alemán¹¹

SUBGRUPO AIJ	PACIENTES CON UVEÍTIS (%)	RR DE UVEÍTIS (95 % IC)
Sistémica	1	
Oligoarticular persistente	16	4,7 - 78,1
Oligoarticular extendida	25	7,9 - 136,6
Poliarticular FR-	4	1,1 - 20,9
Poliarticular FR+	2	0,4 - 21,8
Psoriásica	10	2,7 - 48,3
ERA	7	1,7 - 30,3
Otras	11	2,9 - 52,4

La uveítis asociada a AIJ es considerablemente más frecuente en el género femenino que en el masculino, si bien parece que este hecho es debido más a una mayor tendencia de las niñas a presentar las formas oligoarticulares de la enfermedad, con mayor afectación ocular, por lo que el género no debe considerarse un factor de riesgo independiente de padecer uveítis.

La positividad a los anticuerpos antinucleares (ANA) es un factor de riesgo conocido de desarrollo de uveítis, si bien su papel fisiopatológico en el desarrollo de la enfermedad no está del todo establecido. La positividad a ANA es, según las series más grandes publicadas al respecto, del 66 % en los pacientes con AIJ-u en comparación con un 37 % de positividad en los AIJ sin afectación ocular¹². Sin embargo, la positividad a ANA parece incrementar el riesgo de padecer uveítis en el contexto de la AIJ oligoarticular (17,5 % de uveítis en oligoarticulares ANA+ frente a un 7,5 % de uveítis en las oligoarticulares ANA-), pero no en la forma poliarticular, entre las que la tendencia a presentar uveítis es muy similar independientemente de los ANA¹¹. La positividad y los títulos de ANA tampoco parecen presentar correlación con la actividad de la uveítis y el pronóstico de la misma¹⁴.

El subtipo HLA parece influenciar no sólo la predisposición a padecer AIJ, sino también la tendencia a la aparición de la uveítis. Diferentes estudios han confirmado la relación entre determinados subtipos de HLA-II (DRB1*08, DRB1*11, DRB1*13) y el riesgo de padecer AIJ y AIJ-u; sin embargo, hasta la fecha no se había podido dilucidar si tales haplotipos predisponían a AIJ o a la uveítis asociada a AIJ de forma independiente. Una reciente publicación demuestra el incremento del riesgo de padecer uveítis en aquellos pacientes con AIJ portadores de dos alelos de riesgo (DRB1*08, DRB1*11, DRB1*13) en sus diferentes combinaciones¹³.

La edad del paciente en el momento del debut de la enfermedad articular es un factor de riesgo de desarrollo de uveítis. Dos estudios europeos prospectivos confirman tal asociación^{11,12}. La edad media de debut de la enfermedad articular fue de 3,8 y 4,8 años en los subgrupos que presentaron uveítis, frente a una edad media de 7 y 7,3 años en los subgrupos de pacientes sin afectación ocular¹².

La afectación articular precede a las manifestaciones oftalmológicas en la práctica totalidad de los pacientes. El tiempo de latencia transcurrido entre la aparición de la enfermedad articular y la ocular es inferior a un año en el 73 % de los pacientes¹¹ y cerca de un 50 % presentan algún brote de uveítis en los primeros tres meses tras el inicio de la enfermedad articular¹². Tan sólo un 16 % de los pacientes afectados de AIJ presentarán su primer brote de uveítis dos años tras el inicio de la artropatía. Este hecho marcará el algoritmo de seguimiento oftalmológico en los pacientes con AIJ, como comentaremos más adelante.

Diferentes estudios han demostrado la existencia de niveles elevados de citoquinas y otros mediadores inflamatorios en el humor acuoso de pacientes afectados de AIJ-u. Sin embargo, tales hallazgos han resultado ser inespecíficos de la enfermedad, pudiendo encontrarse hallazgos similares en cuadros inflamatorios intraoculares de distinto origen¹⁵.

Los niveles de VSG en el momento del debut de la enfermedad articular han demostrado ser un buen predictor del desarrollo de uveítis en la AIJ oligoarticular¹⁶.

Bibliografía

1. Berntson L, Andersson-Gäre B, Fasth A, et al., Nordic Study Group. *Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries: a population-based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria.* J Rheumatol 2003; 30: 2275-82.
2. Danner S, Sordet C, Terzic J, et al. *Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France.* J Rheumatol 2006; 33: 1377-81.
3. Hanova P, Pavelka K, Dostal C, et al. *Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002-2003.* Clin Exp Rheumatol 2006; 24: 499-507.
4. Pruunsild C, Uibo K, Liivamägi H, et al. *Incidence of juvenile idiopathic arthritis in children in Estonia: a prospective population-based study.* Scand J Rheumatol 2007; 36: 7-13.
5. Riise ØR, Handeland KS, Cvancarova M, et al. *Incidence and characteristics of arthritis in Norwegian children: a population-based study.* Pediatrics 2008; 121: e299-e306.
6. Solau-Gervais E, Robin C, Gambert C, et al. *Prevalence and distribution of juvenile idiopathic arthritis in a region of Western France.* Joint Bone Spine 2010; 77: 47-9.

- 7.** Modesto C, Antón J, Rodríguez B, et al. *Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain)*. Scand J Rheumatol 2010; 39: 472-9.
- 8.** Manners PJ, Bower C. *Worldwide prevalence of juvenile arthritis: why does it vary so much?* J Rheumatol 2002; 29: 1520-30.
- 9.** Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, et al. *Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort. Ethnicity as a risk factor*. Arthritis Rheum 2007; 56: 1974-84.
- 10.** Carvounis PE, Herman DC, Cha S, et al. *Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 244: 281-90.
- 11.** Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al. *Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines*. Rheumatology 2007; 46: 1015-9.
- 12.** Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, et al. *Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis. A prospective study*. Ophthalmology 2001; 108: 2071-5.
- 13.** Angeles-Han ST, McCracken C, Yeh S, Jang SR, et al. *HLA Associations in a Cohort of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis With and Without Uveitis*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015; 56: 6043-8.
- 14.** Kalinina Ayuso V, ten Cate HA, van der DP, et al. *Male gender as a risk factor for complications in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*. Am J Ophthalmol 2010; 149: 994e9.
- 15.** Sijssens KM, Rijkers GT, Rothova A, et al. *Cytokines, chemokines and soluble adhesion molecules in aqueous humor of children with uveitis*. Exp Eye Res 2007; 85: 443e9.
- 16.** Pelegrín L, Casaroli-Marano R, Antón J, García de Vicuña MC, et al. *Predictive Value of Selected Biomarkers, Polymorphisms, and Clinical Features for Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis*. Ocular Immunology and Inflammation 2014; 22: 3, 208-12.

Clínica de la uveítis asociada a AIJ. Factores de riesgo de mal pronóstico

Inés Yago Ugarte

Clínicamente, la uveítis asociada a AIJ (AIJ-u) se presenta, en la mayoría de los casos, como una uveítis anterior no granulomatosa de curso crónico. Como comentábamos en el capítulo anterior, la mayoría de los casos se presentan pocos meses después del debut articular, aunque, excepcionalmente (10%), puede precederla¹. En estos casos, el tratamiento de la propia uveítis podría enmascarar la enfermedad articular, lo que dificulta o retrasa su diagnóstico.

Se habla de una uveítis de comportamiento bifásico, con un primer pico de incidencia en la primera infancia y un repunte al inicio de la adolescencia². En ocasiones puede continuarse en la vida adulta².

Típicamente aparece de forma insidiosa, siendo asintomática en la mayoría de los casos. Se habla de una “uveítis blanca”, pues están ausentes la mayoría de los signos clínicos que cabría esperar ante cualquier uveítis anterior: ojo rojo, fotofobia y dolor (fig. 1). Es característico ver una celularidad en cámara anterior (fig. 2A) entre leve y moderada (1+/3+), con algunos precipitados queráticos finos inferiores (fig. 2B) que podrían estar ausentes. Aunque la uveítis es de localización anterior, no es infrecuente apreciar una cierta celularidad en el vítreo, por extensión desde la cámara anterior, y un edema macular quístico (EMQ) asociado.

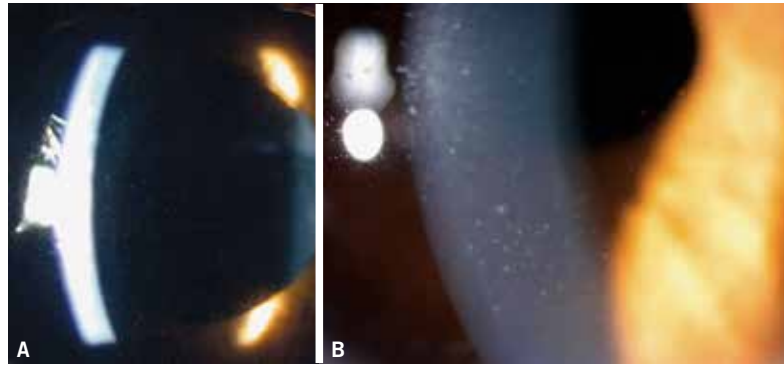
Figura 1.
Brote de uveítis anterior en AIJ-“uveítis blanca”. Están ausentes la mayoría de signos clínicos asociados a la uveítis anterior aguda típica.



Figura 2.

Brote de uveítis anterior en AIJ.

A: Detalle de celularidad en cámara anterior (Tyndall).
B: Precipitados queráticos finos inferiores.



El carácter asintomático de la enfermedad, junto con la temprana edad de debut, obliga a la realización de cribados oftalmológicos, frecuentes y exhaustivos, a todos aquellos pacientes que presenten una artritis/artropatía sugestiva de AIJ. A pesar de la aplicación de tales protocolos, es frecuente que estas uveítis lleguen a la consulta oftalmológica con importantes secuelas.

Como comentábamos en el capítulo anterior, serán las niñas de corta edad, con formas oligoarticulares de la enfermedad y con positividad para ANA las que tengan mayor riesgo de presentar uveítis, sobre todo a lo largo del primer año tras el diagnóstico. Todos estos factores de riesgo de desarrollo de AIJ-u serán tenidos en cuenta a la hora de pautar la periodicidad de los cribados oftalmológicos (ver capítulo de manejo oftalmológico).

Un trabajo publicado recientemente pretende establecer, en base al consenso entre un grupo de expertos en AIJ, los cinco rasgos clínicos más característicos de la enfermedad ocular. De los propuestos, el más definitorio de la enfermedad fue *uveítis anterior crónica*, seguido de *asintomática*, *sinequias posteriores*, *queratopatía en banda* y *bilatera*^β. Aunque se trata en la mayoría de los casos de uveítis no granulomatosas, lo cierto es que se ha descrito una mayor tendencia a la formación de precipitados queráticos gruesos en pacientes de raza negra⁴.

En ocasiones, se pueden observar uveítis anteriores agudas y sintomáticas en el contexto de AIJ, aunque, generalmente, aparecen en pacientes varones mayores con AIJ tipo ERA y positividad para HLA B-27. Estos casos son similares a las uveítis HLA B-27(+) del adulto, que cursan de forma aguda y unilateral con independencia de las manifestaciones articulares. En ocasiones, estos casos pueden evolucionar hacia la cronicidad o la afectación aguda bilateral y asincrónica.

Por otra parte, aunque, tal y como se ha dicho, la uveítis asociada a AIJ es típicamente bilateral, lo cierto es que puede ser, en el momento del debut, marcadamente asimétrica, lo que no debe hacernos descartar que se trate de una AIJ. Con el tiempo, en los sucesivos brotes de uveítis, es posible ver una mayor tendencia a la bilateralidad y simetría de la afectación ocular.

A pesar de que, tal y como se ha publicado, la artritis y la uveítis pueden ser asincrónicas¹⁰, lo cierto es que se han descrito artritis más activas y con menor tiempo de remisión en los pacientes con uveítis asociadas. En cualquier caso, el tratamiento de ambas manifestaciones debe considerarse independientemente a lo largo del curso clínico de la enfermedad.

Factores de riesgo de mal pronóstico

Las características clínicas que definen una uveítis severa y de mal pronóstico son:

- Inflamación refractaria a tratamiento
- Desarrollo de glaucoma
- Catarata que precisa tratamiento quirúrgico
- EMQ
- Episodios de hipotonía que pudieran evolucionar a ceguera y ptisis bulbi (fig. 3). El desarrollo de una hipotonía crónica parece ser algo más frecuente en AIJ-u que en otras formas de uveítis.

Figura 3. Ptisis bulbi en AIJ de larga evolución. Pliegues endoteliales, seclusión pupilar y queratopatía en banda en paciente con ptisis bulbi secundaria a AIJ-u.



La AIJ-u es una enfermedad de larga evolución y el perfil de complicaciones va variando a lo largo del curso clínico de la enfermedad, aunque el 50% de las mismas aparecerán en los primeros 10 años de evolución de la AIJ¹³.

Factores de riesgo en el debut de la enfermedad

- **Edad:** Dos estudios confirman una mayor tendencia a la aparición de complicaciones y peor pronóstico visual en niños menores de 3 años^{14,15}.
- **Sexo masculino:** Existen datos controvertidos en relación con las diferencias clínicas de AIJ-u entre niños y niñas. La mayoría de los autores coinciden en

que en los varones existe una mayor tendencia a que la uveítis preceda clínicamente a la artropatía (44 % en niños frente al 15 % en niñas)^{7,8}, y a la mayor predisposición a la aparición de complicaciones severas precozmente¹. Es difícil saber si existe realmente una mayor tendencia a la aparición de complicaciones en el sexo masculino, o si estas son consecuencia de la demora en el diagnóstico de una uveítis asintomática, que se manifiesta con más frecuencia sin artritis en varones.

- **Tiempo de latencia entre artritis y uveítis:** Es, según Zannin et al. y Chia et al., uno de los principales factores de riesgo de mal pronóstico. Los pacientes que desarrollaron uveítis en los 6 primeros meses tras la aparición de los síntomas articulares presentaron una forma más severa de afectación ocular que aquellos que tuvieron mayor tiempo de latencia entre las dos manifestaciones^{16,17}.
- **Positividad a ANA:** Como se ha comentado, predispone a la aparición de uveítis en las formas oligoarticulares de AIJ. Por otra parte, algunos autores han confirmado su relación con un peor pronóstico visual y el mayor riesgo de desarrollo de glaucoma¹².
- **Severidad de la uveítis en el debut:** Este es, con mucho, el principal factor de riesgo de mala evolución en los pacientes con AIJ-u. En 1987, Wolf et al. confirmaron que el 58 % de los pacientes que presentaban sinequias posteriores (fig. 4) en el momento del diagnóstico presentaban una AVC $\leq 20/200$, frente a un escaso 3 % de los que presentaban, de inicio, tan sólo Tyndall, flare y precipitados queráticos¹⁸. Por otra parte, Woolf confirma que el desarrollo de determinadas complicaciones estructurales, como: catarata (87 %) (fig. 5), queratopatía en banda (77 %) (fig. 6) y glaucoma (48 %), tiene una relación directa con la presencia de sinequias posteriores al inicio de la enfermedad¹⁸. Gregory et al., como parte del estudio SITE, confirman tales hallazgos. Según este reciente estudio, la presencia de sinequias posteriores, una uveítis anterior activa y el antecedente de cirugía ocular (previa al diagnóstico de la uveítis) son los principales factores que predicen un mal pronóstico visual final⁵.

Figura 4.
Sinequias posteriores (SP).
A: Pupila en flor.
B: Detalle de SP.



Figura 5.
Catarata inflamatoria en AIJ
oligoarticular.

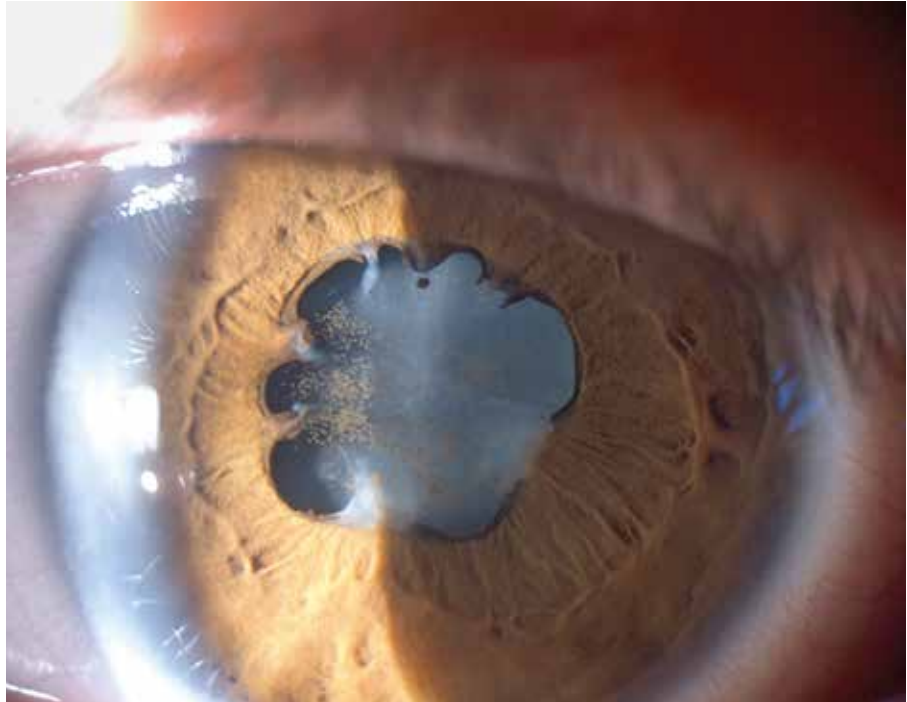
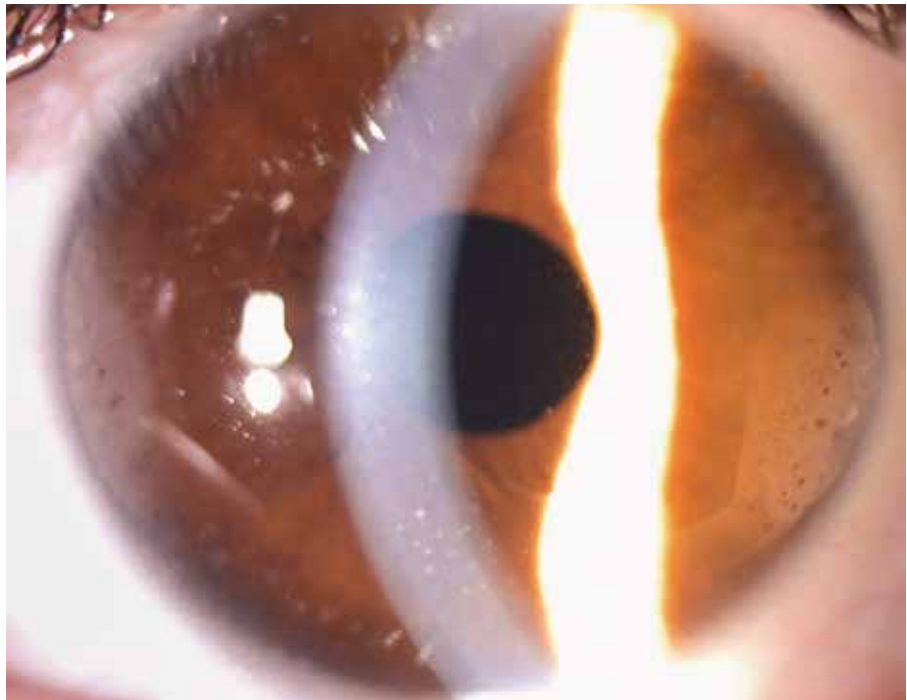


Figura 6.
Polo anterior en AIJ de larga
evolución. Obsérvanse los
depósitos cálcicos subepite-
liales en una queratopatía en
banda incipiente.



Factores de riesgo durante el curso clínico de la enfermedad

Es lógico pensar que si, tal y como hemos dicho, las formas más severas de uveítis en el debut presentan un peor pronóstico visual, todas aquellas que se mantengan activas, sin remisión, durante más tiempo también desarrollarán mayor número de complicaciones y, por tanto, peor AVC final¹⁹.

Serán aquellas formas de uveítis refractarias a tratamiento, aquellas que precisan más de dos gotas de prednisolona tópica durante más de 2 años, las que mayor número de complicaciones desarrollarán. De hecho, un 40 % de estos pacientes serán ciegos al menos de un ojo, el 40 % desarrollarán glaucoma que precisará cirugía filtrante y hasta un 75 % presentarán catarata con indicación quirúrgica¹⁹.

Según Vitale et al., el desarrollo de complicaciones en AIJ-u predice la aparición de nuevas complicaciones estructurales.

Complicaciones de las uveítis asociadas a AIJ

La demora en el diagnóstico de la enfermedad hace que la gran mayoría de los pacientes afectados de AIJ-u (50-70 %) presenten, al menos, una complicación de su enfermedad en el momento del diagnóstico, según la mayoría de las series publicadas hasta la fecha^{5,6} (tabla 1). Además, el tiempo de evolución es el mayor factor de riesgo de desarrollo de complicaciones estructurales, con una incidencia de 0,33/ojo-año en un tiempo de seguimiento de 3 años⁶. Una publicación reciente reduce esa incidencia a 0,15/ojo-año para los pacientes que presentaban alguna complicación en el momento del debut y algo menor (0,04/ojo-año) en aquellos sin secuelas en el momento inicial⁵.

Tabla 1. Porcentaje de aparición de complicaciones en AIJ-u oculares según las distintas series publicadas

COMPLICACIÓN	Kotaniemi et al. ¹¹ % (n=104)	Woreta et al. ⁶ % (n=75)	Heiligenhaus et al. ²⁰ % (n=100)
QP en banda	7,0	31,5	21,0
Sinequias posteriores	ND	27,5	31,0
Glaucoma	8,0	15,3	6,0
Catarata	22,0	45,6	26,0
Maculopatía	8,0	6,4	4,0
Neuropatía	ND	4,5	7,0

Según una serie del Wilmer Eye Institute, las principales complicaciones asociadas a pérdida de agudeza visual (AVC) en AIJ-u son: la queratopatía en banda (32 %) (fig. 6), las sinequias posteriores (28 %) (fig. 4), catarata (22 %) (fig. 5), hipertensión ocular (15 %), hipotonía (9 %) (fig. 3), membrana epirretiniana (4 %), papiledema (4 %) y EMQ (3 %)⁶. En el momento del diagnóstico, estas complicaciones producen una pérdida de AVC hasta 20/50 o 20/200 en el 36 % y 24 %, respectivamente, de los pacientes afectados de AIJ-u.

Llama la atención la disparidad en los porcentajes de aparición de la maculopatía, EMQ (3 %) o membrana epirretiniana (4 %) en la mayoría de los estudios sobre complicaciones, si lo comparamos con los más recientemente publicados, basados en estudios tomográficos (80 % de los casos presentaban maculopatía de algún tipo), lo que sugiere que la afectación macular asociada a AIJ es, de inicio, frecuentemente imperceptible oftalmoscópicamente, sólo siendo visibles los edemas maculares en casos muy evolucionados²¹.

Bibliografia

1. Edelsten C, Lee V, Bentley CR, Kanski JJ, et al. *An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood.* British Journal of Ophthalmology 2002; 86: 51-6.
2. Hoeve M, Ayuso VK, Schalijs-Delfos NE, Los LI, et al. *The clinical course of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in childhood and puberty.* British Journal of Ophthalmology 2012; 96: 852-6.
3. Zierhut M, Heiligenhaus A, deBoer J, Cunningham ET Jr, et al. *Controversies in Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis.* Ocular Immunology & Inflammation 2013; 21 (3): 167-79.
4. Keenan JD, Tessler HH, Goldstein DA. *Granulomatous inflammation in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis.* J AAPOS 2008; 12: 546-50.
5. Gregory AC, Kempen JH, Daniel E, Kacmaz RO, Foster CS, et al. *Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study (SITE).* Ophthalmology 2013; 120 (1): 186-192.
6. Woreta F, Thorne JE, Jabs DA, Kedhar SR, et al. *Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis.* American Journal of Ophthalmology 2007; 143 (4): 647-55.
7. Ayuso VK, Cate HA, van der Does P, Rothova A, et al. *Male gender as a risk factor for complications in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis.* American Journal of Ophthalmology 2010; 149 (6): 994.e5-999.e5.
8. Hoeve M, Ayuso VK, Schalijs-Delfos NE, Los LI, et al. *The clinical course of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in childhood and puberty.* British Journal of Ophthalmology 2012; 96 (6): 852-6.
9. Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. *Ocular complications of paediatric uveitis.* Ophthalmology 2004; 111: 2299-304.
10. Rosenberg AM, Oen KG. *The relationship between ocular and articular disease activity in children with juvenile rheumatoid arthritis and associated uveitis.* Arthritis Rheum 1986; 29: 797-800.
11. Kotaniemi K, Kotaniemi A, Savolainen A. *Uveitis as a marker of active arthritis in 372 patients with juvenile idiopathic seronegative oligoarthritis or polyarthritis.* Clin Exp Rheumatol 2002; 20: 109-12.

- 12.** Thorne JE, Woreta F, Kedhar SR, et al. *Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss.* Am J Ophthalmol 2007; 143: 840-6.
- 13.** Zak M, Fledelius H, Pedersen FK. *Ocular complications and visual outcome in juvenile chronic arthritis: a 25-year follow-up study.* Acta Ophthalmol Scand 2003; 81: 211-5.
- 14.** Dana MR, Merayo-Llodes J, Schaumberg DA, et al. *Visual outcome prognosticators in juvenile arthritis associated uveitis.* Ophthalmology 1997; 104: 236-44.
- 15.** Holland GN, Denove CS, Yu F. *Chronic anterior uveitis in children: clinical characteristics and complications.* Am J Ophthalmol 2009; 147: 667-78.
- 16.** Zannin ME, Buscain I, Vittadello F, et al. *Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis.* Acta Ophthalmol 2012; 90: 91-5.
- 17.** Chia A, Lee V, Graham EM, Edelsten C. *Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program.* Am J Ophthalmol 2003; 135: 757-62.
- 18.** Wolf MD, Lichter PR, Ragsdale CG. *Prognostic factors in the uveitis of juvenile rheumatoid arthritis.* Ophthalmology 1987; 94: 1242-8.
- 19.** Vitale AT, Graham E, de Boer JH. *Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: clinical features and complications, risk factors for severe course, and visual outcome.* Ocul Immunol Inflamm 2013; 21 (6): 478-85.
- 20.** Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al. *Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines.* Rheumatology 2007; 46: 1015-9.
- 21.** Ducos de Lahitte G, Terrada C, Tran THC, Cassoux N, et al. *Maculopathy in uveitis of juvenile idiopathic arthritis: an optical coherence tomography study.* Br J Ophthalmol 2008; 92: 64-9.

Manejo oftalmológico de la AIJ-u

Inés Yago Ugarte

Screening oftalmológico del paciente con AIJ

Tal y como hemos comentado en capítulos anteriores, la AIJ-u es generalmente asintomática y se desarrollará con mayor frecuencia en pacientes durante la primera infancia, lo que dificulta enormemente la detección de la uveítis. Además, esta manifestación extraarticular tiende al desarrollo precoz de complicaciones estructurales que derivan en una importante afectación visual, a veces irrecuperable.

Esto ha motivado que, durante años, se estudien extensamente los factores de riesgo de desarrollo de uveítis, de forma que el reumatólogo y oftalmólogo sean capaces de determinar qué pacientes presentan mayor riesgo de desarrollo de inflamación ocular y, por tanto, cuáles han de ser vigilados más estrechamente.

En base a estos factores (véase capítulo de epidemiología) se han desarrollado unos protocolos de screening y seguimiento oftalmológico que garanticen la detección precoz y la puesta en marcha de tratamientos que eviten el desarrollo de complicaciones irreversibles.

En primer lugar, es importante destacar la importancia de la creación de unidades de uveítis infantiles en centros de referencia pediátricos, en los que el reumatólogo y el oftalmólogo tengan una comunicación directa. De esta forma se reduce la demora entre uno y otro especialista, el número de visitas hospitalarias, se evita la redundancia de pruebas y mejora el acceso al tratamiento por parte del paciente. Todo ello, sin duda, mejora el seguimiento del paciente con AIJ y, por tanto, el pronóstico de su enfermedad.

Según los principales protocolos publicados sobre la enfermedad, la primera visita oftalmológica se realizará a lo largo del primer mes tras el diagnóstico de la artritis. Las posteriores visitas se realizarán con una periodicidad que dependerá de la estratificación de riesgo de desarrollo de uveítis que presente el paciente^{1,2} (tabla 1). Se realizarán revisiones trimestrales a aquellos pacientes clasificados de alto riesgo, cada 6 meses a los que presenten un riesgo moderado y anual a los de bajo riesgo de desarrollo de uveítis (gráfico 1).

Una vez que la uveítis sea diagnosticada y/o esté activa, se modificará la frecuencia de visitas de acuerdo al grado de inflamación intraocular y la necesidad de monitorización del tratamiento sistémico por parte del reumatólogo² (gráfico 2).

Tabla 1. Estratificación del nivel de riesgo de desarrollo de uveítis en AIJ

Alto riesgo	AIJ oligoarticular, AIJ poliarticular FR-, AIJ psoriásica + ANA+, ≤6 años de edad en el debut, ≤4 años de evolución
Riesgo intermedio	<ol style="list-style-type: none"> 1. AIJ oligoarticular, AIJ poliarticular FR-, AIJ psoriásica + ANA+, ≤6 años de edad en el debut, 4-7 años de evolución 2. AIJ oligoarticular, AIJ poliarticular FR-, AIJ psoriásica + ANA+, >6 años de edad, ≤4 años de evolución 3. AIJ oligoarticular, AIJ poliarticular FR-, AIJ psoriásica + ANA-, ≤6 años de edad en el debut, ≤4 años de evolución
Bajo riesgo	<ol style="list-style-type: none"> 1. AIJ oligoarticular, AIJ poliarticular FR-, AIJ psoriásica + ANA+, ≤6 años de edad en el debut, >7 años de evolución 2. AIJ oligoarticular, AIJ poliarticular FR-, AIJ psoriásica + ANA+, >6 años de edad, >2 años de evolución 3. AIJ oligoarticular, AIJ poliarticular FR-, AIJ psoriásica + ANA-, ≤6 años de edad en el debut, >4 años de evolución 4. AIJ oligoarticular, AIJ poliarticular FR-, AIJ psoriásica + ANA-, >6 años de edad en el debut 5. AIJ sistémica, AIJ ERA, AIJ poliarticular FR+

Gráfico 1.
Periodicidad de las revisiones según estratificación del riesgo.

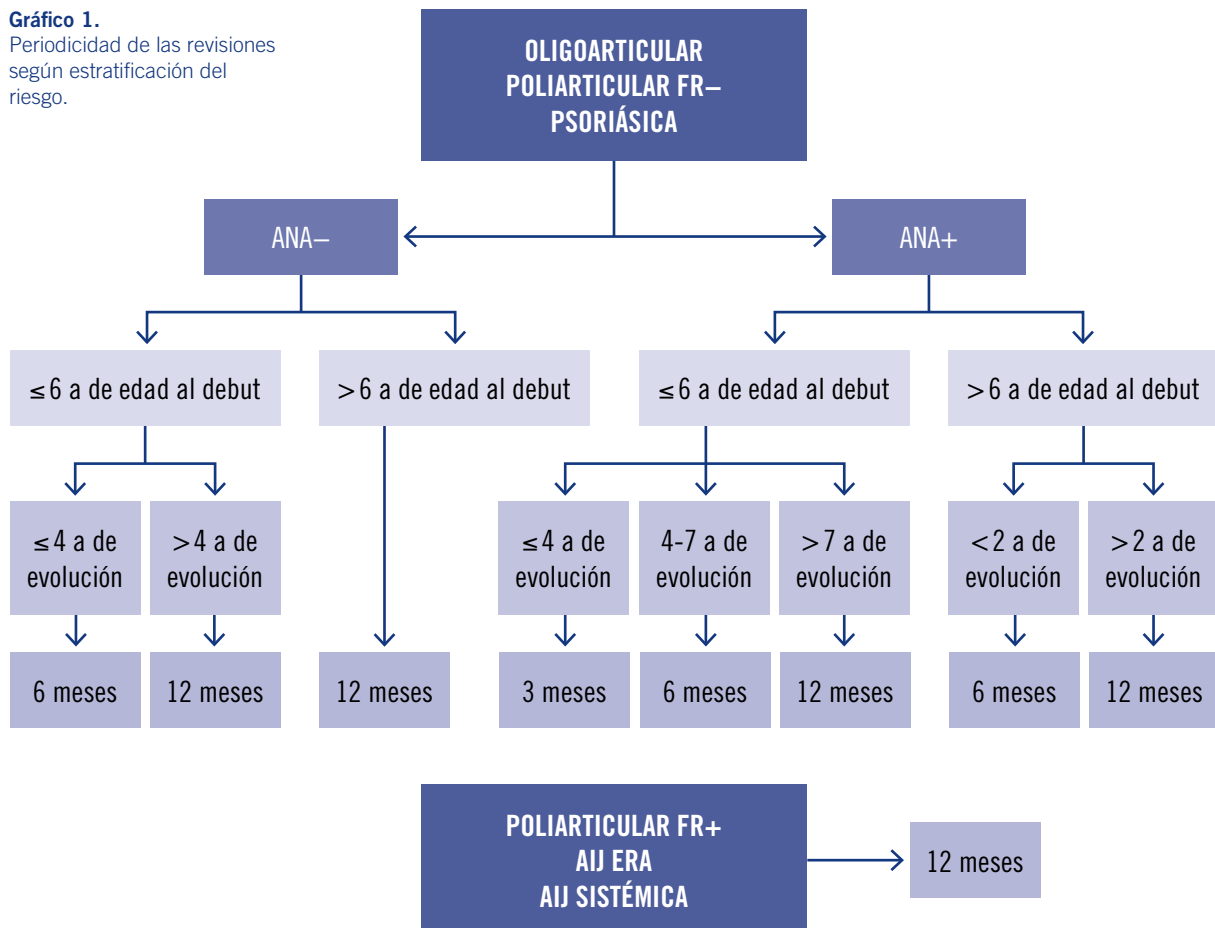
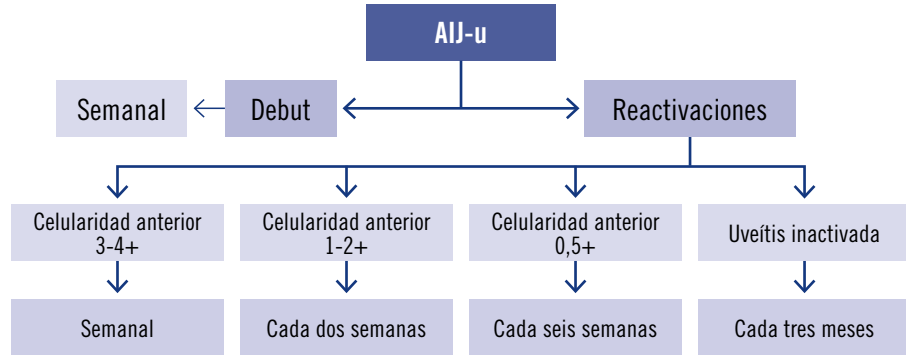


Gráfico 2.
Periodicidad de las revisiones en uveítis activas (debut o reactivaciones).



En cada revisión oftalmológica es mandatorio la realización de:

- Mejor agudeza visual corregida (MAVC):** Se detallará, en cada caso, el optotipo empleado para la toma de agudeza visual de acuerdo con la edad del paciente.
- Tonometría:** Se indicará el sistema empleado para la medición de la presión intraocular.
- Exploración detallada en lámpara de hendidura:** En la que se valorará y cuantificará la presencia de celularidad y flare en cámara anterior según la clasificación del Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group³, la celularidad en vítreo anterior, así como la descripción de complicaciones estructurales de cámara anterior (sinequias posteriores, queratopatía en banda central/marginal, opacidad de cristalino, etc.) (tabla 2).

Tabla 2. Estratificación de la inflamación intraocular según el SUN Working Group³ y Nussenblat et al.⁴

GRADO DE CELULARIDAD	CÉLULAS EN HAZ DE LÁMPARA DE HENDIDURA DE 1×1 MM
0	<1
0,5+	1 - 5
1+	6 - 15
2+	16 - 25
3+	26 - 50
4+	>50

GRADO DE FLARE	
0	Ninguno
1+	Leve
2+	Moderado (se ven detalles de cámara anterior)
3+	Marcado (se ven con dificultad detalles de cámara anterior)
4+	Intenso (presencia de fibrina en cámara anterior)

GRADO DE HAZE VÍTREO	
0	Nulo
0,5+	Mínimo (se ven detalles de polo posterior. Sólo células+ al enfocar vítreo)
1+	Leve (detalles ligeramente turbios)
2+	Moderado (detalles borrosos. Sólo disco óptico y vasos de primer orden)
3+	Severo (detalles visibles con dificultad. Sólo disco óptico)
4+	Muy severo (no se aprecian detalles de polo posterior, sólo fulgor)

- d) **Exploración de fondo de ojo:** Se valorará la existencia de inflamación vítrea, la presencia de membrana epirretiniana y/o edema macular.
- e) **Exploraciones complementarias:** La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una herramienta de enorme utilidad en las consultas de uveítis, ya que permite la detección de edemas maculares subclínicos, muchas veces inapreciables oftalmoscópicamente, pero que son indicativos de actividad inflamatoria subyacente que debe ser tratada. Ducos de Lahitte et al. describieron en 2008 los principales hallazgos tomográficos en pacientes con AIJ-u de larga evolución. En su serie, el engrosamiento perifoveal (PFT) fue el hallazgo más frecuente, seguido del edema macular quístico o difuso y el desprendimiento subfoveal⁶. En el citado estudio, ninguna alteración macular se relacionó con el grado de inflamación intraocular activa, pero sí encontraron una relación lineal entre el engrosamiento foveal y el grado de afectación visual⁶.

Tratamiento oftalmológico de la uveítis

Tratamiento farmacológico tópico ocular de la AIJ-u

El tratamiento tópico ocular es, como en cualquier uveítis anterior, el primer escalón terapéutico en las AIJ-u. Este estaría constituido por:

- **Corticoides:** Reducen la producción y migración de la mayoría de las células inmunitarias y la actividad de la fosfolipasa A, con lo que se consigue una reducción en la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas a nivel local. Todo ello provoca una importante reducción en el edema, dolor y reacción ciliar. Los corticoides que han demostrado una acción más potente para el control de la inflamación en cámara anterior⁵ son: la dexametasona, con mayor potencia intrínseca antiinflamatoria, y la prednisona, con mayor penetrancia en cámara anterior. La dosificación inicial del corticoide tópico variará en función de la actividad inflamatoria².
 - 0,5+: 1 gota/12h
 - 1+: 1 gota/8h
 - 2+: 1 gota/6h
 - 3+: 1 gota/4h
 - 4+: 1 gota/2h + pomada dexametasona (noche)
- **Midriáticos y ciclopéjicos:** Reducen el dolor producido por el espasmo del músculo ciliar. Son de especial importancia en las uveítis asociadas a AIJ con una elevada tendencia a la formación de sinequias, pues previenen su formación y, en ocasiones, permiten romperlas. El más empleado es el ciclopléjico en aquellas de intensidad moderada, y la tropicamida se reserva para aquellos casos de intensidad leve.
- **AINEs:** Aunque no existen ensayos aleatorizados que demuestren su eficacia, algunos autores proponen su uso como tratamiento coadyuvante del corticoide en los casos con necesidad de tratamientos tópicos prolongados. También en la prevención de EMQ en el postoperatorio de catarata uveítica y en el tratamiento del edema macular ya instaurado en el curso de la uveítis.

Tratamiento locorregional de la AIJ-u

- **Corticoide subconjuntival:** La administración subconjuntival de cortisona ha demostrado ser útil en el control de uveítis agudas recurrentes y crónicas granulomatosas, según una reciente publicación⁴¹. También se ha descrito su eficacia en el tratamiento del edema macular uveítico⁴². Lógicamente, su administración en edad pediátrica está claramente limitada por la falta de colaboración del paciente, lo que obliga a su inyección bajo sedación en quirófano.
- **Corticoide periorcular:** La inyección subtenoniana de corticoide depot (acetónido de triamcinolona) es útil en los casos de inflamación ocular severa unilateral y en los casos de EMQ uveítico. En nuestra experiencia, también resulta ser un tratamiento útil para aquellos pacientes con escasa adherencia al tratamiento. Su función principal es la de garantizar la llegada de corticoide a la cavidad vítrea y mácula. Lo empleamos como adyuvante en el tratamiento del edema macular (véase capítulo de manejo oftalmológico).

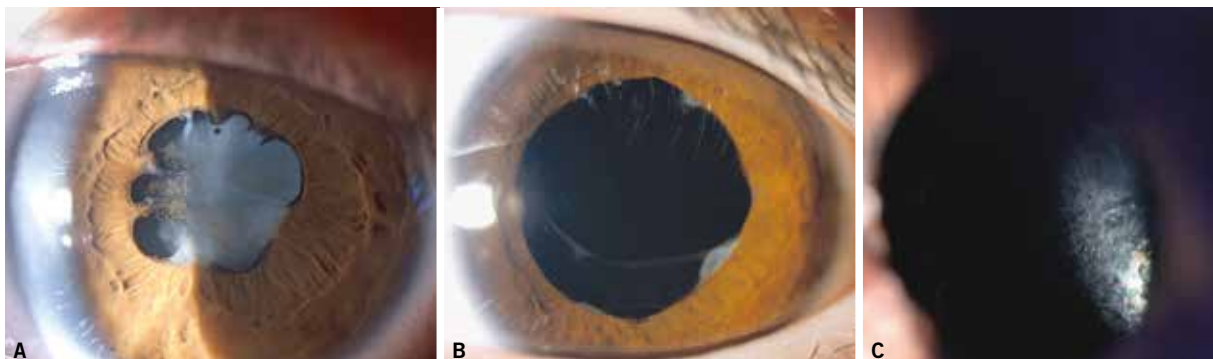
Evaluación de la respuesta al tratamiento

El SUN Working Group publicó cuáles han de ser los criterios de valoración de un episodio agudo de uveítis anterior tras la instauración de tratamiento³. Consideraremos que existe un empeoramiento ante un incremento de dos puntos en la actividad inflamatoria (o un empeoramiento desde 3+ a 4+) y una mejoría cuando existe un descenso de al menos dos puntos en la actividad inflamatoria. La uveítis se considerará inactiva cuando no exista inflamación alguna en cámara anterior y, en remisión, cuando la inactividad se prolongue durante al menos 3 meses tras la retirada de tratamiento.

Manejo de la catarata uveítica asociada a AIJ (fig. 1)

La catarata es una de las complicaciones más frecuentes asociadas a la AIJ-u (20-30%)⁸. Su desarrollo depende del tiempo de evolución de la enfermedad, del grado de control inflamatorio, de la presencia de sinequias posteriores y del uso de corticosteroides tópicos de forma prolongada⁹⁻¹¹. El uso crónico de esta medicación de forma tópica a una dosis inferior a 3 gotas/día parece reducir considerablemente el riesgo de esta complicación en comparación con los que precisaron una dosis mayor²⁰.

Figura 1.
Cirugía de catarata inflamatoria en AIJ en remisión.
A: Preoperatorio.
B: Postoperatorio inmediato tras facoemulsificación e implante primario de LIO.
C: Opacidad vítreo anterior a 3 meses tras la cirugía.



El manejo de la inflamación postoperatoria tras cirugía de la catarata uveítica en edad pediátrica supone un reto para el oftalmólogo, dado que, a la inflamación que habitualmente genera esta cirugía en la infancia, hay que sumarle la provocada por la inestabilidad en la barrera hematoacuosa presente en cualquier ojo con uveítis crónica.

Habitualmente las cataratas inflamatorias en edad pediátrica son intervenidas tras un periodo variable de inactividad de la enfermedad, realizando una cirugía de facoemulsificación convencional, con o sin capsulorrexia posterior y vitrectomía, e implante de lente intraocular (LIO) en saco capsular. En el caso de la catarata uveítica asociada a AIJ existe una enorme controversia sobre si el implante de la LIO debe realizarse en el mismo acto quirúrgico o, por el contrario, debe posponerse a segundo tiempo quirúrgico. El motivo de tal controversia es debido a que, según algunos estudios, la LIO puede servir de andamiaje para la formación de membranas retrolentales que ocasionen hipotonía y, eventualmente, ptisis bulbi¹².

Lo que en cualquier caso parece evidente es la necesidad de inactivar completamente la enfermedad para conseguir mayor tasa de éxitos. También es mandatorio la realización de una adecuada profilaxis antiinflamatoria pre y postoperatoria.

Tratamiento antiinflamatorio en el perioperatorio de la catarata uveítica

Se ha publicado una mayor tasa de éxito quirúrgico en los casos que presenten una inactividad de la enfermedad (<0,5+) durante, al menos, 3 meses previos a la fecha de la intervención^{13,14}. En nuestra experiencia, dada la alta tendencia a la bilateralidad y, por tanto, al menor riesgo de ambliopía, preferimos esperar 6-12 meses antes de programar la intervención, siempre que la demora no comprometa el pronóstico visual final.

En el preoperatorio se mantendrá el tratamiento sistémico que el paciente llevara con anterioridad, a lo que añadiremos:

- Tratamiento corticoideo sistémico (deflazacort susp. oral 22,75 mg/mL): 24 horas antes de la intervención en una dosis de 1 mg/kg (1 gota/kg).
- Tratamiento corticoideo tópico (colirio prednisona 1 %): 5 días antes de la fecha prevista de intervención a una dosis de 5 gotas/día.
- AINEs tópicos (bromfenaco): En nuestro centro, lo asociamos a una dosis de 2 gotas/día 3 días antes de la intervención.

Intraoperatoriamente se puede asociar:

- Inyección corticoide depot periocular (subtenoniana o transeptal). La triamcinolona acetónido administrada periocularmente garantiza una mayor concentración intravítrea de corticoide y ayuda a prevenir el EMQ postoperatorio.
- Algunos autores proponen el uso sistemático de corticoides intravítreos¹³ para evitar la formación de membranas fibrinoides retrolentales en el postoperatorio.

En el postoperatorio mantenemos el siguiente tratamiento:

- Tratamiento corticoideo sistémico (deflazacort susp. oral 22,75 mg/mL): Se realizará una pauta descendente de corticoides orales a lo largo del primer mes tras la intervención.
- Tratamiento corticoideo tópico (colirio prednisona 1 %): Se pautará una dosis inicial de 5 gotas/día con una pauta descendente de 3 meses. Lógicamente, la dosis y duración del tratamiento variará en función de la respuesta inflamatoria del paciente.
- Tratamiento con AINEs tópicos (bromfenaco): La mayoría de los estudios proponen una duración de 15 días tras la intervención a una dosis de 2 gotas/día.
- Colirios midriáticos: Se administrará colirio ciclopléjico cada 8-12 horas durante al menos dos semanas tras la intervención.

Implante primario vs. implante secundario

Se ha descrito una mayor prevalencia de complicaciones en aquellos pacientes sometidos a una facoemulsificación con implante de LIO en el mismo acto quirúrgico^{12,14}. Las complicaciones, así como la duración de las mismas, parecen ser peores en los pacientes afectados de AIJ-u en comparación con uveítis de otras etiologías¹⁴.

Otros autores, por el contrario, publican excelentes resultados con un implante primario, ya que, a pesar de la mayor tasa de complicaciones oculares, lo cierto es que estas son médica o quirúrgicamente tratables de forma satisfactoria y se consigue un mejor resultado visual final¹⁵⁻¹⁷. Kotaniemi et al. publican AVC finales de $\geq 20/40$ en el 64 % de los casos y atribuyen esos buenos resultados al agresivo tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor en el perioperatorio. Grajewski et al. publican AVC postoperatoria media de 20/40, con una mínima tasa de complicaciones tras facoemulsificación e implante primario de LIO, administrando una dosis intravítrea de triamcinolona acetónido intraoperatoriamente¹³. Otro autor compara los efectos secundarios de la afaquia postoperatoria y del implante primario de LIO y concluye que, a pesar de una mayor tendencia a la hipertensión ocular y edema macular, los pacientes sometidos a un implante primario presentaban mejores resultados visuales que aquellos dejados en afaquia.

A pesar de un adecuado control antiinflamatorio, Magli et al. publican una mayor tasa de membranas de fibrina retolentales y una peor de AVC final en aquellos pacientes a los que se les realizó un implante primario.

Como vemos, no existe un consenso claro sobre qué actitud quirúrgica es más adecuada. En lo que sí hay acuerdo es en la vital importancia de conseguir una remisión completa de la enfermedad inflamatoria antes de la cirugía y en realizar un tratamiento antiinflamatorio intensivo en el perioperatorio. La decisión de implantar o no LIO en el mismo acto quirúrgico deberá individualizarse y dependerá en cada caso de diferentes aspectos, como la edad del paciente, que se trate de cataratas uni o bilaterales, del nivel de compromiso de la familia en el tratamiento de la ambliopía, así como de la adherencia al tratamiento, etc.

Manejo del edema macular asociado a AIJ

El edema macular es una de las principales complicaciones asociadas a AIJ-u. A pesar de que su incidencia inicial se encontraba en torno al 4 %⁸, lo cierto es que estudios más recientes basados en imágenes obtenidas por OCT detectan algún grado de maculopatía hasta en un 80 % de los pacientes afectados de uveítis asociada a AIJ¹⁸, lo que demuestra que su incidencia estaba claramente infraestimada.

Los patrones más frecuentemente encontrados en estudios tomográficos son¹⁸ (figs. 2-5):

1. **Engrosamiento perifoveal (PFT)** (figs. 3 y 4). Engrosamiento mayor a 288 μm en los 3 mm centrales. Es, con mucho, la alteración macular más frecuente, hallándose hasta en un 73 % de los pacientes estudiados¹⁸. Hasta en un 47 % se asoció a la presencia de edema macular¹⁸.
2. **Edema macular quístico o difuso (EMQ o EMD)** (figs. 2,5). Engrosamiento foveal mayor a 252 μm . Es, en la mayoría de los casos, de tipo difuso y se asoció a PFT en todos los casos.
3. **Desprendimiento seroso subfoveal (FD)** (fig. 2). Fue el tercer hallazgo más frecuente. Presenta la particularidad de que no se asocia necesariamente a EM y en la exploración se aprecia un reflejo foveal conservado, por lo que podría pasar inadvertido de no realizarse OCT de forma rutinaria.
4. **Atrofia macular.** Es el hallazgo más infrecuente y se relaciona con atrofias glaucomatosas en uveítis crónicas de larga evolución.

Figura 2.

Maculopatía asociada a AIJ (imágenes de OCT).
A: FD asociado a EMQ.
B: Mismo paciente tras inicio de tratamiento corticoideo. Persiste mínimo FD y EMQ.

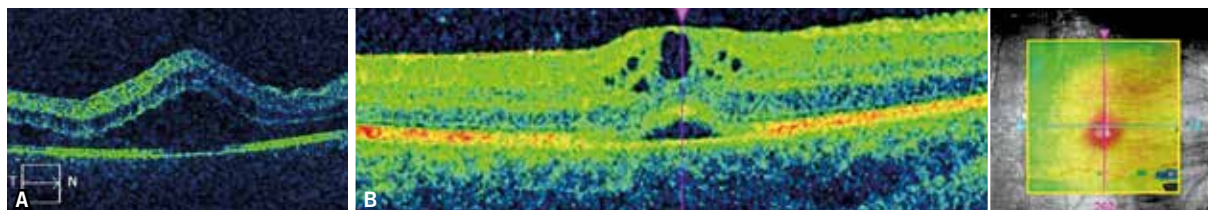


Figura 3.

Maculopatía asociada a AIJ (imágenes de OCT).
A: Resolución completa del EMQ y FD en el paciente de la fig. 1. Se puede apreciar un ligero PFT residual.
B: Ojo contralateral del mismo paciente sin afectación macular.

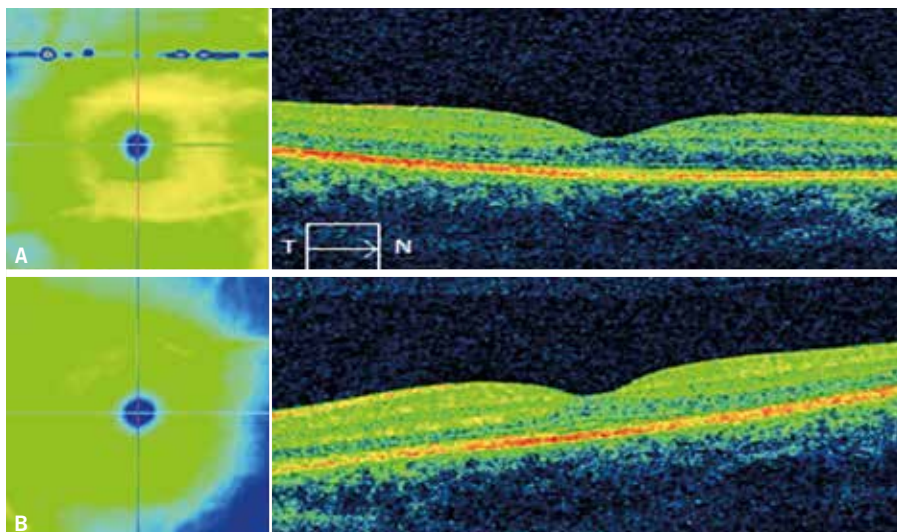
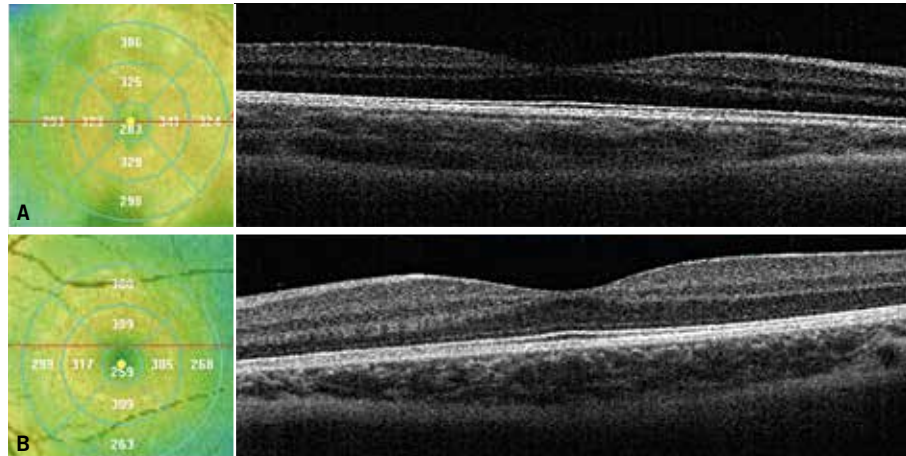
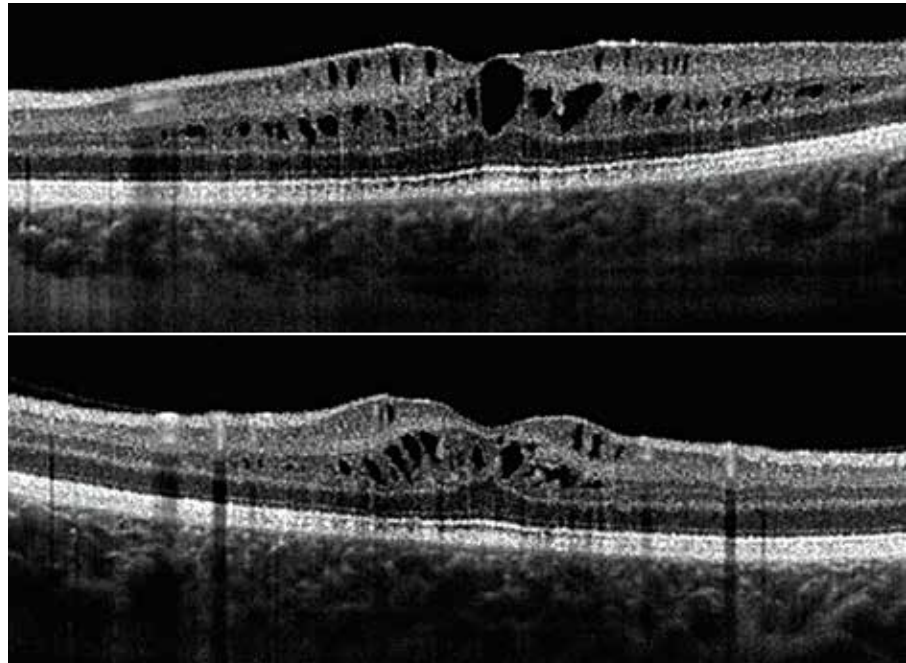


Figura 4.

Maculopatía asociada a AIJ (imágenes de OCT). PFT mayor en OD (A) que en OI (B) en paciente con AIJ sin inflamación activa.

**Figura 5.**

Maculopatía asociada a AIJ (imágenes de OCT). EMQ.



Parece lógico que el control de la inflamación intraocular sea la mejor forma de prevenir la aparición de la maculopatía, si bien es posible la presencia de edema macular en ausencia de inflamación activa^{18,21}.

La primera actitud terapéutica ante un EM en un paciente con AIJ-u activa es incrementar el tratamiento sistémico según los escalones terapéuticos propuestos para AIJ-u (véanse capítulos de tratamiento). Diferentes publicaciones confirman la eficacia del tratamiento antiinflamatorio y/o inmunosupresor sistémico en la resolución del EM asociado a AIJ. Liang et al., en un reciente artículo, describen la presencia de FD asociado a un incremento de flare en pacientes afectados de AIJ-u. Según los autores, ambos hallazgos aparecen en pacientes con actividad inflamatoria persistente y, por lo tanto, obliga a intensificar el tratamiento. En todos los casos presentaron

buena respuesta al incremento de tratamiento sistémico, bien añadiendo un inmunosupresor (metotrexato o azatioprina) o un anti-TNF (adalimumab o infliximab). En todos los casos añadieron triamcinolona acetónido administrado de forma periocular. Por el contrario, etanercept no mostró eficacia en el control de esta complicación¹⁹.

En ocasiones, el EM no responde a un incremento del tratamiento sistémico de la enfermedad. En estos casos hablamos de EM refractario. No existen guías terapéuticas relativas al manejo del edema macular en uveítis no infecciosas en edad pediátrica. La mayoría de lo publicado hasta la fecha consiste en pequeñas series retrospectivas o reportes de casos aislados. Los diferentes tratamientos propuestos hasta la fecha son:

- **Los AINEs tópicos** han demostrado su eficacia en la profilaxis del edema macular tras cirugía de cataratas en los pacientes con uveítis. También parece ser un tratamiento eficaz en el edema macular uveítico, equiparable a los corticoides orales²² y a los de administración periocular²³.
- **Los corticoides perioculares** han formado parte, tradicionalmente, del manejo del EM uveítico. Series recientes confirman su eficacia en el manejo del EM con un incremento del riesgo de desarrollo de catarata e hipertensión ocular²⁴. Habot-Wilnet et al. publican una resolución del EM en el 55 % de los casos de EM uveítico en edad pediátrica²⁵.
- **La triamcinolona intravítrea** presenta la ventaja de alcanzar mayores concentraciones intravítreas que la administración periocular, pero con un mayor riesgo de complicaciones. Sallam et al., en su serie de casos pediátrica, muestra una resolución completa del EM a las tres semanas de la inyección, con un 31 % de recurrencias a los 7 meses. Como cabría esperar, presenta una elevada tasa de complicaciones, como glaucoma (31 %) y catarata (55 %).
- En los últimos años, **los dispositivos de liberación lenta de dexametasona** han demostrado su eficacia en el control del edema macular de distinto origen. En la literatura encontramos algunos casos aislados de dispositivos de liberación lenta de dexametasona empleado en edad pediátrica. Una comunicación durante el pasado congreso de ARVO, presentada por Pichi et al., demuestra la eficacia de esta medicación en el tratamiento de la iritis y el edema macular refractarios a medicación sistémica, en un grupo de 17 pacientes afectos de AIJ. Nueve de los diecisiete ojos presentaban edema macular, que se resolvió en 4 con una única dosis, y en los cinco restantes precisó de un retratamiento. Publican una tasa de progresión de catarata del 66 % y tan sólo 1 de los 17 ojos precisó medicación antihipertensiva²⁷.

Manejo del glaucoma asociado a AIJ-u

La hipertensión ocular y el glaucoma son complicaciones relativamente frecuentes en el contexto de una uveítis asociada a AIJ. Existe discrepancia entre las distintas series, pero su incidencia podría encontrarse en torno al 15 %²⁸. Parece, por tanto, tener una frecuencia de aparición mayor que en otros tipos de uveítis, por lo que algunos autores consideran la enfermedad como un factor de riesgo independiente de desarrollo de glaucoma²⁹.

El tratamiento médico del glaucoma asociado a AIJ-u es generalmente complejo y, con frecuencia, ineficaz³⁰. En una serie publicada por Foster y colaboradores, tan sólo el 17 % de los pacientes afectados de glaucoma secundario a AIJ-u fueron controlados con tratamiento tópico antiglaucomatoso (simpaticomiméticos, β -agonistas e inhibidores de anhidrasa carbónica). Cerca de 2/3 partes (67 %) precisaron algún tipo de cirugía filtrante y todos ellos precisaron algún tratamiento antihipertensivo tópico tras la cirugía³⁴.

A pesar de su acción proinflamatoria, los análogos de las prostaglandinas han sido propuestos como tratamiento de primera línea en pacientes con uveítis en remisión³¹. En caso de que la hipertensión no estuviera controlada en monoterapia, se añadiría un tratamiento de segunda línea. Aconsejan seguimiento trimestral en los pacientes con buen control tensional. Se realizarían exámenes con OCT de nervio óptico semestral y campimetría, en caso de ser posible, con una periodicidad anual. En caso de control insuficiente se optaría por llevar a cabo un tratamiento quirúrgico³⁰.

La goniotomía es para muchos la técnica de elección en estos casos. Se han publicado tasas de éxito postoperatorio cercanas al 75 % (55 % sin necesidad de medicación antihipertensiva) con largo tiempo de seguimiento. Esta técnica, por tanto, ofrece resultados comparables a la cirugía filtrante con menor riesgo de exacerbación de la inflamación, de daño de las estructuras oculares y de hipotonía postoperatoria³⁰.

La trabeculectomía obtiene buenos resultados en el 55 % de casos (sin necesidad de medicación antiglaucomatosa) al año de la cirugía, aunque hasta un 43 % de los pacientes precisan algún tipo de reintervención posterior. La tasa global de éxito ($PIO \leq 15$ mmHg), independientemente de las medidas adicionales necesarias (medicación, revisión de la ampolla, reinyecciones de 5-fluorouracilo), es del 71,4 %^{33,36}.

Los dispositivos de drenaje, como la válvula de Ahmed, han demostrado ser eficaces y seguros en el tratamiento del glaucoma uveítico de la infancia en pequeñas series de casos³⁵.

Manejo de otras complicaciones de AIJ-u

La queratopatía en banda son depósitos de calcio a nivel de la membrana basal epitelial secundarios a inflamación crónica. Se inician en la periferia corneal, extendiéndose centrípetamente hasta la zona central en casos avanzados. Es relativamente frecuente en el contexto de AIJ-u. Cuando afectan al eje visual pueden producir una importante afectación visual. El tratamiento más aceptado es la quelación de los depósitos de calcio con ácido etilendiaminotetracético 2 % (EDTA) asociada a la delaminación quirúrgica del calcio y el epitelio afecto³⁷. Otras opciones de tratamiento, como la queratectomía fototerapéutica (PTK) o la ablación con láser excimer, son potencialmente peligrosas, pues ablacionan no sólo los depósitos de calcio, sino gran parte del tejido sano subyacente^{37,38}.

La membrana epirretiniana (MER) es otra potencial complicación de la uveítis por AIJ. Es vital evitar su formación por medio de un control inflamatorio estricto, pues el adecuado pelado de la hialoides posterior y membrana limitante interna es mucho más complejo que el adulto³⁹. La indicación quirúrgica se reserva a casos de MER avanzadas con importante afectación visual (AVC \leq 20/50). El pronóstico visual es incierto en estos casos³⁹.

La hipotonía es una grave complicación que resulta de la formación de membranas ciclotricales retrolentales hacia el cuerpo ciliar, ocasionando su despegamiento y disfunción. En ocasiones pueden crecer hacia la retina anterior y provocar su desprendimiento y, de forma secundaria, la ptisis bulbi. Es importante la detección y eliminación precoz de las membranas. El pronóstico, una vez formadas, es infausto, por lo que es importante evitar su formación mediante un estricto control antiinflamatorio.

Bibliografía

1. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J. *Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis*. Pediatrics 2006; 117: 1843-5.
2. Bou R, Adán A, Borrás F, Bravo B, et al. *Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus*. Rheumatol Int 2015; 35: 777-85.
3. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. *Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop*. Am J Ophthalmol 2005; 140: 509-16.
4. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. *Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis*. Ophthalmology 1985; 92: 467-71.
5. Awan MA, Agarwal PK, Watson DG, McGhee CH. *Penetration of topical and subconjunctival corticosteroids into human aqueous humour and its therapeutic significance*. Br J Ophthalmol 2009; 93: 708-13.
6. Ducos de Lahitte G, Terrada C, Tran THC, Cassoux N, et al. *Maculopathy in uveitis of juvenile idiopathic arthritis: an optical coherence tomography study*. Br J Ophthalmol 2008; 92: 64-9.
7. Saha S, Graham EM. *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Therapy*. En: Zierhut M, Pavesio C, Ohno S, Oréface F, et al. (Eds). *Ocular Inflammation*. Springer 2016.
8. Woreta F, Thorne JE, Jabs DA, Kedhar SR, et al. *Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis*

associated with juvenile idiopathic arthritis. *American Journal of Ophthalmology* 2007; 143 (4): 647-55.

9. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al. *Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines.* *Rheumatology* 2007; 46: 1015-9.

10. Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K. *Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study.* *Ophthalmology* 2001; 108: 2071-5.

11. Kotaniemi K, Arkela-Kautiainen M, Haapasaari J, Leirisalo-Repo M. *Uveitis in young adults with juvenile idiopathic arthritis: a clinical evaluation of 123 patients.* *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 871-4.

12. Foster CS, Barrett F. *Cataract development and cataract surgery in patients with juvenile rheumatoid arthritis associated iridocyclitis.* *Ophthalmology* 1993; 100: 809-17.

13. Grajewski RS, Zurek-Imhoff B, Roesel M, Heinz C, et al. *Favourable outcome after cataract surgery with IOL implantation in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis.* *Acta Ophthalmol* 2012; 90 (7): 657-62.

14. BenEzra D, Cohen E. *Cataract surgery in children with chronic uveitis.* *Ophthalmology* 2000; 107 (7): 1255-60.

15. Kotaniemi K, Penttilä H. *Intraocular Lens Implantation in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis.* *Ophthalmic Res* 2006; 38: 318-23.

16. Sijssens KM, Los LI, Rothova A, Schellekens PA, et al. *Long-term ocular complications in aphakic versus pseudophakic eyes of children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis.* *Br J Ophthalmol* 2010; 94 (9): 1145-9.

17. Magli A, Forte R, Rombetto L, Alessio M. *Cataract management in juvenile idiopathic arthritis: simultaneous versus secondary intraocular lens implantation.* *Ocul Immunol Inflamm* 2014; 22 (2): 133-7.

18. Ducos de Lahitte G, Terrada C, Tran THT, Cassoux N, et al. *Maculopathy in uveitis of juvenile idiopathic arthritis: an optical coherence tomography study.* *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 64-9.

19. Liang F, Terrada C, Ducos de Lahitte G, Pierre Quartier P, et al. *Foveal Serous Retinal Detachment in Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis.* *Ocular Immunology and Inflammation* 2015; 19: 1-6.

- 20.** Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, et al. *Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids.* Ophthalmology 2010; 117: 1436-41.
- 21.** Davis J. *Current concepts in the management of uveitic macular edema.* Adv Stud Ophthalmol 2010; 7: 60-6.
- 22.** Hariprasad SM, Akduman L, Clever JA, et al. *Treatment of cystoid macular edema with the new-generation NSAID nepafenac 0.1 %.* Clin Ophthalmol 2009; 3: 147-54.
- 23.** Flach AJ. *Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in ophthalmology.* Int Ophthalmol Clin 2002; 42: 1-11.
- 24.** Sen HN, Vitale S, Gangaputra SS, et al. *Periocular corticosteroid injections in uveitis: effects and complications.* Ophthalmology 2014; 121: 2275-86.
- 25.** Habet-Wilner Z, Sallam A, Roufas A, et al. *Periocular corticosteroid injection in the management of uveitis in children.* Acta Ophthalmol 2010; 88: e299-e304.
- 26.** Sallam A, Comer RM, Chang JH, et al. *Short-term safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for uveitic macular edema in children.* Arch Ophthalmol 2008; 126: 200-5.
- 27.** Pichi F, Baynes K, Nucci P, Lowder CY, et al. *Sustained-released dexamethasone intravitreal implant in juvenile idiopathic arthritis-related uveitis.* Presentación en panel. ARVO Congress. Orlando, EE. UU. Mayo, 2014.
- 28.** Woreta F, Thorne JE, Jabs DA, Kedhar SR, et al. *Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis.* American Journal of Ophthalmology 2007; 143 (4): 647-55.
- 29.** Sijssens KM, Rothova A, Berendschot TT, et al. *Ocular hypertension and secondary glaucoma in children with uveitis.* Ophthalmology 2006; 113: 853-9.
- 30.** Abu Samra K, Maghsoudlou A, Roohipoor R, Valdes-Navarro M, et al. *Current Treatment Modalities of JIA-associated Uveitis and its Complications: Literature Review.* Ocul Immunol Inflamm 2016. Jan 14: 1-9.
- 31.** Markomichelakis NN, Kostakou A, Halkiadakis I, et al. *Efficacy and safety of latanoprost in eyes with uveitic glaucoma.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009; 247: 775-80.
- 32.** Freedman SF, Rodriguez-Rosa RE, Rojas MC, et al. *Goniotomy for glaucoma secondary to chronic childhood uveitis.* Am J Ophthalmol. 2002;133:617–621.

- 33.** Ho CL, Wong EY, Walton DS. *Goniosurgery for glaucoma complicating chronic childhood uveitis*. Arch Ophthalmol 2004; 122: 838-44.
- 34.** Foster CS, Havrlikova K, Baltatzis S, et al. *Secondary glaucoma in patients with juvenile rheumatoid arthritis- associated iridocyclitis*. Acta Ophthalmol Scand 2000; 78: 576-9.
- 35.** Kafkala C, Hynes A, Choi J, et al. *Ahmed valve implantation for uncontrolled paediatric uveitic glaucoma*. J AAPOS 2005; 9: 336-40.
- 36.** Wiese K, Heiligenhaus A, Heinz C. *Trabeculectomy in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: long-term results in paediatric secondary glaucoma*. Ophthalmologie 2014; 111: 330-8.
- 37.** Rathi VM, Vyas SP, Vaddavalli PK, et al. *Phototherapeutic keratectomy in pediatric patients in India*. Cornea 2010; 29: 1109-12.
- 38.** Sharma N, Mannan R, Sinha R, et al. *Excimer laser phototherapeutic keratectomy for the treatment of silicone oil-induced band-shaped keratopathy*. Eye Contact Lens 2011; 37: 282-5.
- 39.** Tanawade RG, Tsierkezou L, Bindra MS. *Visual outcomes of pars plana vitrectomy with epiretinal membrane peel in patients with uveitis*. Retina 2015; 35: 736-41.
- 40.** Yu EN, Paredes I, Foster CS. *Surgery for hypotony in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis*. Ocul Immunol Inflamm 2007; 15: 11-7.
- 41.** Athanasiadis Y, Tsatsos M, Sharma A, Hossain P. *Subconjunctival triamcinolone acetate in the management of ocular inflammatory disease*. J Ocul Pharmacol Ther 2013; 29 (6): 516-22.
- 42.** Bleriot A, Couret C, Le Meur G, Lebranchu P, Weber M. *Safety and efficacy of subconjunctival triamcinolone injections in the management of uveitic macular edema: retrospective study of thirty-one cases*. J Fr Ophtalmol 2014; 37 (8): 599-604.

Tratamiento sistémico de la uveítis asociada a la artritis idiopática juvenil (AIJ)

Pablo Mesa del Castillo Bermejo

Introducción

Entre el 10 y el 30 % de los pacientes con artritis idiopática juvenil tendrán uveítis^{1,2}, típicamente bilateral, crónica y recurrente³.

La uveítis asociada a AIJ es una importante causa de ceguera en la infancia⁴, con un desenlace visual adverso (<20/40 en ambos ojos) en el 9,4 % de los pacientes⁵. La tasa de complicaciones parece estar disminuyendo en las últimas décadas⁶, posiblemente por la generalización del tratamiento con inmunosupresores, como metotrexato para la enfermedad articular, y varía del 35 al 21 % según las series y el momento histórico⁷.

El tratamiento de esta complicación es hoy día un reto para el Reumatólogo y el Oftalmólogo; generalmente el tratamiento tópico inicial es insuficiente para controlar el proceso y serán necesarios tratamientos sistémicos para su manejo⁸. Aunque la presencia al diagnóstico de complicaciones es un factor pronóstico de desenlace visual, no disponemos de biomarcadores que nos ayuden a seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de pérdida visual en la práctica clínica⁹. En la literatura es difícil encontrar evidencia para el uso de muchos tratamientos debido a la tradicional falta de estandarización en la nomenclatura y los métodos de medición utilizados, que impiden su comparación directa¹⁰. Este hecho, sin embargo, no debe impedir al médico la prescripción de medicación sistémica por el elevado riesgo de pérdida visual de esta enfermedad¹¹.

Corticosteroides

El tratamiento tópico con colirios o pomadas de corticosteroides es el primer escalón en el tratamiento de la uveítis anterior, generalmente asociados a agentes midriáticos para prevenir la formación de sinequias. Se prefieren preparados de alta potencia, como acetato de prednisolona al 1 % o dexametasona 0,1 %¹². El número y frecuencia de gotas tópicas se adapta en función de la inflamación ocular, manteniéndolas el menor tiempo posible para evitar el desarrollo de complicaciones, como hipertensión ocular y cataratas; el riesgo de cataratas se minimiza por debajo de 3 gotas diarias¹³. El corticoide tópico debe suspenderse cuando no se observen células en la cámara anterior.

Cuando no se consigue un control adecuado de la inflamación ocular con tratamiento tópico se deben usar corticoides sistémicos a dosis medio-altas (1-2 mg/kg/día) durante varias semanas hasta controlar la actividad inflamatoria. También se pueden usar en bolos (30 mg/kg/día) de uno a tres días consecutivos.

En casos de intensa inflamación se utilizan corticoides de depósito local inyectados vía subtenon (acetónido de triamcinolona), aunque sólo ocasionalmente por el mayor riesgo de glaucoma, cataratas, hemorragia subconjuntival e infección asociado¹⁴.

Inmunosupresores (tabla 1)

Metotrexato

Análogo del ácido fólico, inhibe la enzima dihidrofolato reductasa y la replicación de ADN, aumentando la liberación celular de adenosina¹⁵. Actualmente es el agente inmunosupresor de primera línea en pacientes con uveítis asociada a AIJ, como ahorrador de corticoides, a dosis entre 7,5 y 30 mg/m² en dosis única semanal seguida de suplementos de ácido fólico. El porcentaje de pacientes con respuesta fue del 73 % en un reciente metaanálisis¹⁶. Aunque no hay ensayos clínicos que avalen su eficacia, su utilidad ha sido observada en numerosas series de pacientes. Este agente se ha mostrado eficaz en cuanto a respuesta clínica¹⁷ con menor tasa de complicaciones, como cataratas quirúrgicas¹⁸. Aproximadamente un 20 % de los pacientes tendrá efectos secundarios, principalmente malestar gastrointestinal y elevación de enzimas hepáticas.

Azatioprina

Nucleótido análogo a la purina, inhibe la síntesis de ADN. A dosis de entre 1 y 3 mg/kg de peso ha mostrado eficacia tanto en monoterapia (62 % respuesta) como en terapia combinada con otros agentes (65 %) en un estudio retrospectivo que incluía 41 pacientes con uveítis asociada a AIJ¹⁹. Los efectos secundarios son fundamentalmente digestivos, con alteración de enzimas hepáticas y toxicidad de médula ósea.

Micofenolato mofetilo

Inhibidor de la 5-inosina monofosfato deshidrogenasa, inhibe la síntesis de ARN y ADN en linfocitos B y T. Se utiliza en dosis inicial de 300 mg/m² cada 12 horas hasta 600 mg/m² cada 12 horas. En un estudio retrospectivo el 60 % de los pacientes con uveítis asociada a AIJ (15 de 25 pacientes) presentaron una respuesta mantenida²⁰. Los efectos secundarios más habituales son malestar gastrointestinal, leucopenia y pérdida de cabello.

Leflunomida

Inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa,, atenúa la respuesta inmunitaria tanto humoral como celular. Se usa a dosis de 20 o 10 mg diarios, dependiendo de si el paciente pesa más o menos de 30 kg respectivamente. Ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la artritis en AIJ²¹; para la uveítis asociada también tuvo un efecto positivo en una serie corta (61,5 % respuesta) de 13 pacientes²². En un reciente análisis retrospectivo de 15 pacientes, su uso se asoció a una mayor tasa de recaída en comparación con metotrexato²³. Sus efectos secundarios más frecuentes son malestar gastrointestinal y aumento de enzimas hepáticas.

Ciclosporina

Inhibidor de la calcineurina, bloquea la proliferación de linfocitos T. Se usa a dosis de 2,5 a 5 mg/kg dividido en dos dosis con ajuste en función de niveles plasmáticos de fármaco. En un análisis retrospectivo de 81 pacientes con uveítis asociada a AIJ, su eficacia en monoterapia fue modesta (24 % respuesta), siendo máxima en combinación (48 % respuesta) tras fallo a otras terapias, como metotrexato²⁴. Los efectos secundarios son importantes (gastrointestinales, hipertensión, disfunción renal o hepática, alteración lipídica), por lo que es un agente de segunda línea en el tratamiento de la uveítis asociada a AIJ.

Tacrolimus

Inhibidor de la calcineurina, bloquea la proliferación de linfocitos T. Se utiliza a dosis de 50-150 µg/kg dos veces al día. Su uso en uveítis asociada a AIJ carece de evidencia, si bien ha demostrado utilidad en series de uveítis idiopática en adultos²⁵. El perfil de efectos secundarios es similar al de ciclosporina.

Tabla 1. Fármacos inmunosupresores no biológicos. Adaptada de Sen et al.⁸

FÁRMACO	MECANISMO	DOSIS Y VÍA	EFECTOS SECUNDARIOS
Metotrexato	Libera adenosina	10-15 mg/m ² dosis única semanal v.o./s.c.	Malestar gastrointestinal, náuseas, elevación de enzimas hepáticas
Leflunomida	Inhíbe dihidroorotato deshidrogenasa	10-20 mg diarios (<0> 30kg)	Malestar gastrointestinal, náuseas, elevación de enzimas hepáticas
Azatioprina	Inhíbe síntesis ADN	1-3 mg/kg dosis única diaria	Malestar gastrointestinal, supresión medular, disfunción hepática
Micofenolato	Inhíbe la inosina 5-mo-nofosfato deshidrogenasa	300-600 mg/m ² cada 12 horas	Malestar gastrointestinal, leucopenia, caída de pelo
Ciclosporina	Inhíbe calcineurina	2,5-5 mg/kg/día en dos dosis	Malestar gastrointestinal, hipertensión, toxicidad renal y hepática, dislipemia
Tacrolimus	Inhíbe calcineurina	50-150 µg/kg cada 12 horas	Malestar gastrointestinal, hipertensión, toxicidad renal y hepática, dislipemia, alteraciones sanguíneas

Tratamiento biológico (tabla 2)

1. Anti-TNF

Adalimumab

Anticuerpo monoclonal humano contra el TNF α , es el tratamiento biológico que más evidencia tiene respecto a su utilidad en el tratamiento de la uveítis asociada a AIJ. Su uso está aprobado para pacientes mayores de 2 años con AIJ poliarticular. Múltiples estudios retrospectivos han mostrado su eficacia en uveítis, tanto idiopática como asociada a AIJ, donde la eficacia reportada oscila del 57 al 85 % de los pacientes¹². Actualmente hay dos ensayos clínicos prospectivos para sentar formalmente la eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de la uveítis asociada a AIJ. Además de buena, la respuesta es mantenida con una alta supervivencia del fármaco y con menor número de recidivas respecto a infliximab²⁶. Se utiliza a dosis de 25 mg/m² hasta un máximo de 40 mg cada 14 días. Su perfil de seguridad y efectos secundarios es hasta el momento muy bueno. La pérdida de eficacia de adalimumab puede

deberse a la presencia de anticuerpos neutralizantes que disminuyen los niveles séricos de fármaco; este fenómeno se puede prevenir asociando metotrexato al tratamiento con adalimumab²⁷. La medición de niveles de fármaco y anticuerpos en suero podría ser de utilidad en la práctica clínica para la identificación de estos pacientes y optimización del tratamiento.

Infliximab

Anticuerpo monoclonal quimérico contra el TNF α , su uso no está aprobado para el tratamiento de la AIJ, aunque existen suficientes reportes acerca de su eficacia también en uveítis asociada²⁸. Existe una menor supervivencia del medicamento en la uveítis asociada a AIJ respecto a adalimumab, posiblemente por la generación de anticuerpos neutralizantes, por lo que puede ser necesario aumentar la dosis durante el tratamiento²⁹. Se administra por vía intravenosa en ámbito hospitalario bajo supervisión médica por el riesgo de reacciones infusionales graves. La dosis recomendada para el tratamiento de la AIJ es de 6 mg/kg y puede ser necesario aumentarla hasta 10 mg/kg en el caso de la uveítis asociada a AIJ. Su perfil de seguridad y efectos secundarios son similares a los de adalimumab, con el riesgo añadido de las reacciones infusionales.

Etanercept

Receptor de TNF α recombinante que actúa uniéndose y bloqueando el TNF α libre; es un medicamento aprobado y muy utilizado para el tratamiento de AIJ. En el caso de la uveítis asociada a AIJ, la respuesta a etanercept es pobre en muchos casos y actualmente no se recomienda su uso para el tratamiento de la uveítis asociada a AIJ³⁰.

Otros anti-TNF α

- **Golimumab:** Anticuerpo monoclonal humano recombinante contra el TNF α . Su uso no está autorizado en AIJ. Existen reportes de su efectividad en uveítis asociada a AIJ.
- **Certolizumab:** Fragmento recombinante de un anticuerpo humanizado, bloqueante del TNF α . Su uso no está autorizado en AIJ. No existen referencias de su uso en uveítis asociada a AIJ.

2. Rituximab

Anticuerpo monoclonal contra el antígeno de superficie de linfocitos B CD20. Su uso no es habitual ni está autorizado para el tratamiento de AIJ. Sin embargo, hay dos series de pacientes en los que se utilizó rituximab para el control de la uveítis asociada a AIJ con buenos resultados^{31,32}.

3. Abatacept

Proteína de fusión que bloquea la señal de coestimulación y la activación de linfocitos T (CD80/CD86). Autorizada para el tratamiento de AIJ poliarticular en niños mayores de 6 años, su uso para el tratamiento de uveítis asociada a AIJ ha mostrado resultados contradictorios en varias series cortas de pacientes^{33,34}. Actualmente hay un ensayo clínico en marcha para la búsqueda de dosis óptima, seguridad y eficacia.

4. Tocilizumab

Anticuerpo recombinante humanizado que bloquea al receptor de interleucina 6 inhibiendo sus efectos. Autorizado para el tratamiento de AIJ sistémica y poliarticular en niños mayores de 2 años a dosis de 8 mg/kg/4 semanas. Su uso en uveítis asociada a AIJ tiene pocas referencias en la literatura. Un grupo multicéntrico español presentó una serie de 13 pacientes con uveítis asociada a AIJ refractaria a inmunosupresor y anti-TNF α . Se consiguió remisión ocular en 9 de ellos al añadir tocilizumab en combinación con inmunosupresor. Actualmente hay un ensayo clínico abierto en marcha para evaluar la seguridad y eficacia de tocilizumab en el tratamiento de uveítis asociada a AIJ refractaria a otras terapias inmunosupresoras.

Tabla 2. Fármacos biológicos. Adaptada de Sen et al.⁸

FÁRMACO	DIANA	ESTRUCTURA	DOSIS	VÍA
Etanercept	TNF α	Proteína de fusión dimérica	No recomendado	Subcutánea
Adalimumab	TNF α	Anticuerpo monoclonal humano	24 mg/m ² (máx. 40 mg) /2 semanas	Subcutánea
Infliximab	TNF α	Anticuerpo monoclonal quimérico (murino)	6-10 mg/kg con inducción semanas 0, 2, 6 y después cada 8 semanas	Intravenosa
Golimumab	TNF α	Anticuerpo monoclonal humano	50 mg/4 semanas	Subcutánea
Tocilizumab	IL-6	Anticuerpo monoclonal humanizado	8 mg/kg/4 semanas	Intravenosa (s.c. en proceso)
Abatacept	CD80/CD86	Proteína de fusión humana	10 mg/kg con inducción semanas 0, 2, 4 y después cada 4 semanas	Intravenosa (s.c. en proceso)
Rituximab	CD20	Anticuerpo monoclonal quimérico (murino)	350-750 mg/m ² dos dosis en 2 semanas	Intravenosa

Estrategias de tratamiento sistémico en AIJ-u

El tratamiento de la uveítis asociada a AIJ adolece de falta de estandarización. Recientemente un grupo español de reumatólogos y oftalmólogos pediátricos ha publicado un algoritmo para el manejo clínico de las uveítis asociadas a AIJ. En esta publicación se establece la periodicidad para el despistaje de uveítis en pacientes con AIJ, la valoración de acuerdo con estándares internacionales y propone un algoritmo de tratamiento con el objetivo de conseguir una inactividad inflamatoria completa en el menor tiempo posible. En este algoritmo se pasa de tratamiento tópico a metotrexato (+/- corticoides sistémicos) y adalimumab en un periodo de tiempo no superior a 3 meses, y 3 semanas en los casos más severos con actividad persistente.

En caso de no respuesta a adalimumab en 3 meses, empeoramiento o más de 3 brotes inflamatorios, se propone subir la dosis o acortar el intervalo del fármaco biológico, y si no funciona cambiar de agente. Lo ideal sería medir los niveles de adalimumab y título de anticuerpos anti-adalimumab (si disponible) en ese momento, con las siguientes recomendaciones en función de los resultados:

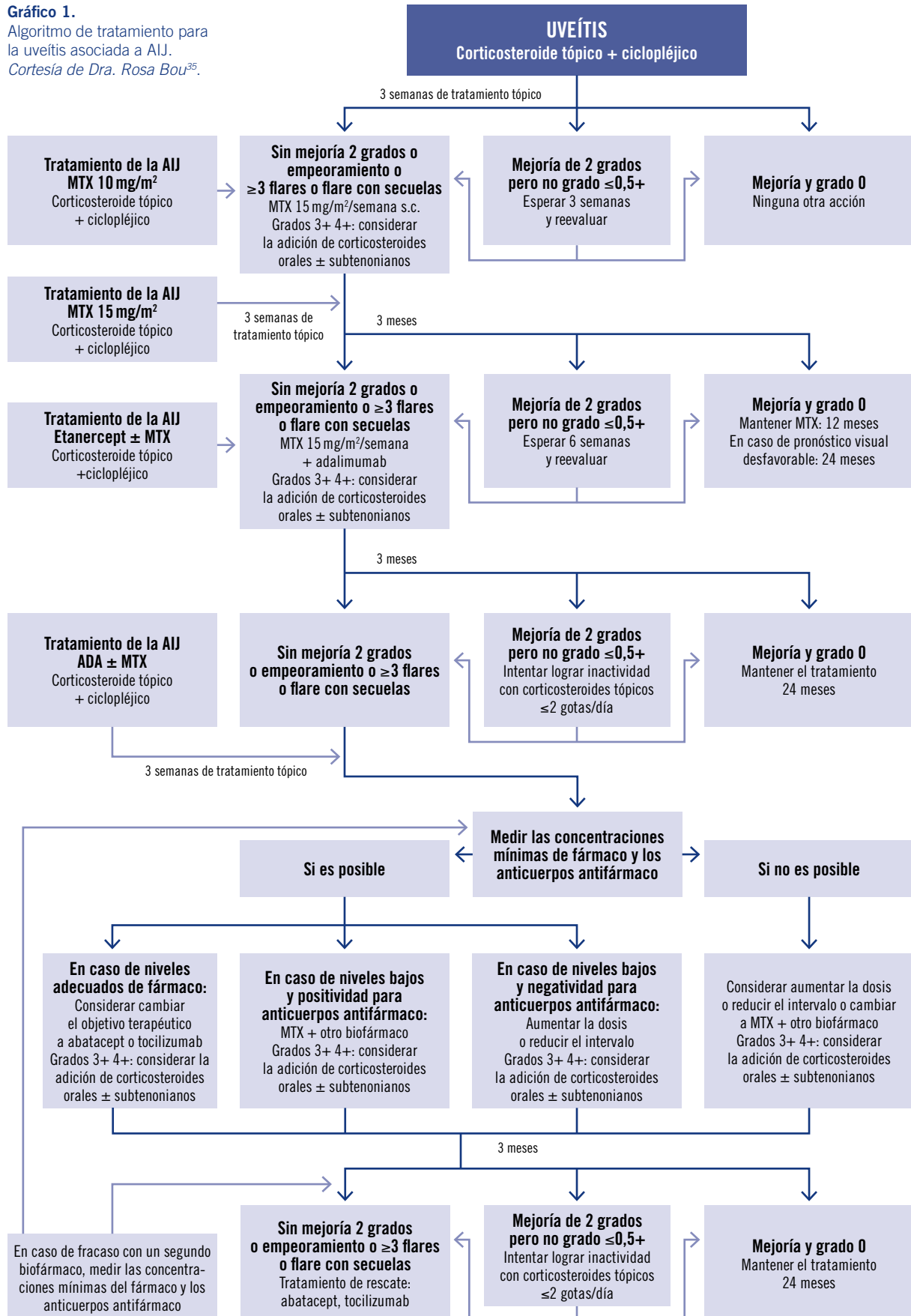
- Niveles adecuados de fármaco: Cambio de diana terapéutica. Abatacept o tocilizumab.
- Niveles bajos de fármaco y anticuerpos positivos: Cambio de anti-TNF α .
- Niveles bajos de fármaco y anticuerpos negativos: Aumento de dosis o reducción de intervalo de administración.

En cada uno de los escalones terapéuticos se recomiendan corticoides sistémicos o locales (subtenon) en función del grado de inflamación, así como la desintensificación y duración del tratamiento en caso de inactividad inflamatoria y manejo de las complicaciones (gráfico 1)³⁵.

Gráfico 1.

Algoritmo de tratamiento para la uveítis asociada a AIJ.

Cortesía de Dra. Rosa Bou³⁵.



Bibliografia

1. Angeles-Han ST, Pelajo CF, Vogler LB, Rouster-Stevens K, Kennedy C, Ponder L, et al. *Risk markers of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry*. J Rheumatol 2013 Dec; 40 (12): 2088-96.
2. Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT. *Arthritis and uveitis in children. A pediatric rheumatology perspective*. Am J Ophthalmol 2003 Jun; 135 (6): 879-84.
3. Sabri K, Saurenmann RK, Silverman ED, Levin AV. *Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis*. J AAPOS 2008 Dec; 12 (6): 539-45.
4. de Boer J, Wulffraat N, Rothova A. *Visual loss in uveitis of childhood*. Br J Ophthalmol 2003 Jul; 87 (7): 879-84.
5. Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. *Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006 Mar; 244 (3): 281-90.
6. Kotaniemi K, Sihto-Kauppi K, Salomaa P, Salla H, Ristolainen L, Kauppi M. *The frequency and outcome of uveitis in patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis in two 4-year cohorts from 1990-1993 and 2000-2003*. Clin Exp Rheumatol 2014 Jan-Feb; 32 (1): 143-7.
7. Bolt IB, Cannizzaro E, Seger R, Saurenmann RK. *Risk factors and longterm outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in Switzerland*. J Rheumatol 2008 Apr; 35 (4): 703-6.
8. Sen ES, Dick AD, Ramanan AV. *Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*. Nat Rev Rheumatol 2015 Jun; 11 (6): 338-48.
9. Angeles-Han ST, Yeh S, Vogler LB. *Updates on the risk markers and outcomes of severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis*. Int J Clin Rheumatol 2013 Feb 1; 8 (1).
10. Heiligenhaus A, Foeldvari I, Edelsten C, Smith JR, Saurenmann RK, Bodaghi B, et al. *Proposed outcome measures for prospective clinical trials in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a consensus effort from the multinational interdisciplinary working group for uveitis in childhood*. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012 Sep; 64 (9): 1365-72.
11. Ramanan AV, Dick AD. *Blinded by lack of evidence*. Rheumatology (Oxford) 2013 May; 52 (5): 765-6.
12. Bou R, Iglesias E, Anton J. *Treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*. Curr Rheumatol Rep 2014 Aug; 16 (8): 437.

- 13.** Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA. *Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids.* Ophthalmology 2010 Jul; 117 (7): 1436-41.
- 14.** Sen HN, Vitale S, Gangaputra SS, Nussenblatt RB, Liesegang TL, Levy-Clarke GA, et al. *Periocular corticosteroid injections in uveitis: effects and complications.* Ophthalmology 2014 Nov; 121 (11): 2275-86.
- 15.** Chan ES, Cronstein BN. *Methotrexate--how does it really work?* Nat Rev Rheumatol 2010 Mar; 6 (3): 175-8.
- 16.** 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 (Oxford) 2013 May; 52 (5): 825-31.
- 17.** Foeldvari I, Wierk A. *Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis.* J Rheumatol 2005 Feb; 32 (2): 362-5.
- 18.** Sijssens KM, Rothova A, Van De Vijver DA, Stilma JS, De Boer JH. *Risk factors for the development of cataract requiring surgery in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis.* Am J Ophthalmol 2007 Oct; 144 (4): 574-9.
- 19.** Goebel JC, Roesel M, Heinz C, Michels H, Ganser G, Heiligenhaus A. *Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis.* Br J Ophthalmol 2011 Feb; 95 (2): 209-13.
- 20.** Chang PY, Giuliari GP, Shaikh M, Thakuria P, Makhoul D, Foster CS. *Mycophenolate mofetil monotherapy in the management of paediatric uveitis.* Eye (Lond) 2011 Apr; 25 (4): 427-35.
- 21.** Foeldvari I, Wierk A. *Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice.* J Rheumatol 2010 Aug 1; 37 (8): 1763-7.
- 22.** Molina C, Modesto C, Martín-Begué N, Arnal C. *Leflunomide, a valid and safe drug for the treatment of chronic anterior uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis.* Clin Rheumatol 2013 Nov; 32 (11): 1673-5.
- 23.** Bichler J, Benseler SM, Krumrey-Langkammerer M, Haas JP, Hugle B. *Leflunomide is associated with a higher flare rate compared to methotrexate in the treatment of chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis.* Scand J Rheumatol 2015; 44 (4): 280-3.
- 24.** Tappeiner C, Roesel M, Heinz C, Michels H, Ganser G, Heiligenhaus A. *Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis.* Eye (Lond) 2009 May; 23 (5): 1192-8.

- 25.** Hogan AC, McAvoy CE, Dick AD, Lee RW. *Long-term efficacy and tolerance of tacrolimus for the treatment of uveitis.* Ophthalmology 2007 May; 114 (5): 1000-6.
- 26.** Simonini G, Taddio A, Cattalini M, Caputo R, De Libero C, Naviglio S, et al. *Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab.* Arthritis Care Res (Hoboken) 2011 Apr; 63 (4): 612-8.
- 27.** Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. *Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis.* N Engl J Med 2008 Aug 21; 359 (8): 810-20.
- 28.** Simonini G, Druce K, Cimaz R, Macfarlane GJ, Jones GT. *Current evidence of anti-tumor necrosis factor alpha treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs.* Arthritis Care Res (Hoboken) 2014 Jul; 66 (7): 1073-84.
- 29.** Simonini G, Zannin ME, Caputo R, Falcini F, de Martino M, Zulian F, et al. *Loss of efficacy during long-term infliximab therapy for sight-threatening childhood uveitis.* Rheumatology (Oxford) 2008 Oct; 47 (10): 1510-4.
- 30.** Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, et al. *A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis.* Arthritis Rheum 2005 Feb 15; 53 (1): 18-23.
- 31.** Miserocchi E, Modorati G, Berchicci L, Pontikaki I, Meroni P, Gerloni V. *Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis.* Br J Ophthalmol 2015 Sep 22.
- 32.** Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, Gerloni V, Kotaniemi K. *Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab).* Rheumatology (Oxford) 2011 Aug; 50 (8): 1390-4.
- 33.** 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 Apr; 42 (4): 706-11.
- 34.** Zulian F, Balzarini M, Falcini F, Martini G, Alessio M, Cimaz R, et al. *Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis.* Arthritis Care Res (Hoboken) 2010 Jun; 62 (6): 821-5.
- 35.** Bou R, Adán A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J, et al. *Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus.* Rheumatol Int 2015 May; 35 (5): 777-85.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Duokopt 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada mililitro contiene 22,25 mg de dorzolamida hidroclouro correspondiente a 20 mg de dorzolamida y 6,83 mg de timolol maleato correspondiente a 5 mg de timolol. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *Lista de excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA:** Colirio en solución. Solución transparente incolora a ligeramente amarillenta, con un pH entre 5,3 y 5,9, y una osmolaridad de 240-300 mOsmol/kg. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Este medicamento está indicado en el tratamiento de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o glaucoma pseudoexfoliativo cuando la monoterapia con un betabloqueante tóxico no es suficiente. **Posología y forma de administración:** Posología: La dosis es una gota de Duokopt dos veces al día en el saco conjuntival del ojo u ojos afectados. Este medicamento es un sistema estéril que no contiene conservantes. **Población pediátrica:** No se ha establecido la eficacia de la formulación combinada dorzolamida/timolol en pacientes de 0 a 18 años de edad. No se ha establecido la seguridad en niños de edades comprendidas entre los 0 y los 2 años de edad (para información relativa a la seguridad en pacientes pediátricos ≥ 2 y < 6 años). **Forma de administración:** Si se está utilizando otro medicamento oftálmico, Duokopt y este otro medicamento deben administrarse al menos con diez minutos de diferencia. Se debe instruir a los pacientes para evitar que la punta del recipiente dispensador entre en contacto con los ojos o con las estructuras que los rodean. También se debe informar a los pacientes de que las soluciones oftálmicas, si no se manipulan adecuadamente, pueden contaminarse con bacterias comunes causantes de infecciones oculares. La utilización de soluciones contaminadas puede dar lugar a trastornos oculares graves y la subsiguiente pérdida de la visión. **Se debe informar a los pacientes de las siguientes instrucciones de uso:** Antes de utilizar el medicamento por primera vez, deben asegurarse de que el precinto de seguridad esté intacto. Después, tienen que arrancar el precinto de seguridad para abrir el frasco. 1. Antes de cada uso, los pacientes deben lavarse bien las manos y sacar el tapón del extremo del frasco. Deben evitar el contacto de los dedos con la punta del frasco. Tienen que presionar hacia abajo varias veces con el frasco boca abajo, a fin de activar el mecanismo de bombeo hasta que aparezca la primera gota. Este proceso solamente es necesario efectuarlo la primera vez de utilización del frasco y no es necesario repetirlo en las siguientes administraciones. 2. Deben colocar el pulgar en la pestaña de la parte superior del frasco y el índice en la base del mismo. A continuación, tienen que colocar el dedo medio en la segunda pestaña de la base del frasco. Han de sostener el frasco boca abajo. 3. Para utilizarlo, deben inclinar la cabeza ligeramente hacia atrás y sostener el frasco gotero en posición vertical sobre su ojo. Con el dedo índice de la otra mano, tienen que tirar del párpado inferior ligeramente hacia abajo. El espacio creado se llama saco conjuntival inferior. Deben evitar el contacto de la punta del frasco con los dedos o los ojos. Para aplicar una gota en el saco conjuntival inferior (del de los ojos) afectados(o), han de presionar brevemente, pero con firmeza, el frasco. Debido a que la dosificación es automática, se libera exactamente una gota en cada bombeo. Si la gota no cae, deben agitar suavemente el frasco con el fin de eliminar la gota restante de la punta. En este caso, tienen que repetir el paso 3. 4. Cuando se hace oclusión nasolacrimal o se cierran los párpados durante dos minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede dar lugar a una disminución en las reacciones adversas sistémicas y a un aumento en la actividad local. 5. Inmediatamente después de su uso, deben cerrar la punta del frasco con el capuchón. **Contraindicaciones:** Duokopt está contraindicado en pacientes con: Hipersensibilidad a uno o a los dos principios activos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Lista de excipientes*; enfermedad respiratoria, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad obstructiva crónica grave; bradicardia sinusal, síndrome del nodo sinusal enfermo, bloqueo sinuauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, choque cardiogénico; insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o acidosis hiperclorémica. Estas contraindicaciones están basadas en los principios activos y no son exclusivas de la combinación. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Efectos sistémicos: Aunque se trate de una aplicación tópica, timolol se absorbe sistémicamente. Debido al componente betaadrenérgico, timolol, pueden ocurrir los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras, que las que se presentan con los bloqueantes betaadrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tópica es más baja que para la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección *Posología y forma de administración*. **Reacciones cardiovasculares/respiratorias:** *Trastornos cardíacos:* Se debe valorar críticamente en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) y terapia hipotensora con betabloqueantes, y se debe considerar la terapia con otros ingredientes activos. Se debe vigilar en pacientes con enfermedades cardiovasculares signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas. Debido a su efecto negativo en el tiempo de conducción, los betabloqueantes deben ser dados solamente con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado. *Trastornos vasculares:* Se debe tratar con precaución a los pacientes con alteración/trastornos circulatorios periféricos graves (p. ej., formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud). *Trastornos respiratorios:* Se han notificado reacciones respiratorias, incluyendo muerte, debido a broncoespasmos en pacientes con asma después de la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos. Duokopt se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve/moderada (EPOC) y solo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial. **Insuficiencia hepática:** Este medicamento no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y, por lo tanto, se debe utilizar con precaución en estos pacientes. **Insuficiencia renal:** No ha sido estudiado el uso de este medicamento en pacientes que sufren insuficiencia renal, por tanto, se debe utilizar con precaución en estos pacientes. **Ver sección Contraindicaciones.** **Inmunología e hipersensibilidad:** A pesar de ser de aplicación tópica, este medicamento puede ser absorbido sistémicamente. La dorzolamida contiene un grupo sulfonamido, lo cual ocurre también en las sulfonamidas. Por lo tanto, con la administración tópica, se pueden presentar el mismo tipo de reacciones adversas que se presentan con la administración sistémica de sulfamidas, incluyendo reacciones graves, como el síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En caso de ocurrir signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, debe interrumpirse el uso de este preparado. Con el uso de este medicamento se han observado efectos adversos oculares locales, similares a los observados con colirios de dorzolamida hidroclouro. Si se producen dichas reacciones, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Duokopt. **Reacciones anafilácticas:** Durante la administración de betabloqueantes, los pacientes con historia de alergia o antecedentes de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a estos alérgenos y pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas. **Tratamiento concomitante:** Efectos adicionales de la inhibición de la anhidrasa carbónica: La terapia con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica ha sido asociada con urolitiasis como consecuencia de alteraciones ácido-base, especialmente en pacientes con antecedentes de cálculo renal. Aunque no se han observado alteraciones del equilibrio ácido-base con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes, se ha notificado urolitiasis con baja frecuencia. Dado que Duokopt contiene un inhibidor tóxico de la anhidrasa carbónica que se absorbe sistémicamente, los pacientes con antecedentes de cálculo renal pueden tener un riesgo mayor de padecer urolitiasis mientras usan este medicamento. **Otros agentes betabloqueantes:** El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos de los betabloqueantes sistémicos pueden potenciarse si timolol se administra a pacientes que ya reciben un betabloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser estrechamente observada. No está recomendado el uso de dos bloqueantes betaadrenérgicos tópicos (ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). No se recomienda el uso de dorzolamida e inhibidores orales de la anhidrasa carbónica. **Retirada del tratamiento:** Como con betabloqueantes sistémicos, cuando sea necesario suspender el timolol oftálmico en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, el tratamiento debe ser retirado de forma gradual. **Efectos adicionales del bloque beta:** *Hipoglucemia/diabetes:* Los betabloqueantes deben ser administrados con precaución en pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o a pacientes con diabetes líbil, dado que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda. Los betabloqueantes pueden, también, enmascarar los signos de hipertiroidismo. Una retirada brusca de la terapia betabloqueante puede dar lugar a un empeoramiento de los síntomas. **Anestesia quirúrgica:** Las preparaciones oftálmicas betabloqueantes pueden bloquear los efectos betaagonista sistémicos, p.ej. de la adrenalina. Se debe informar al anestesta si el paciente está utilizando timolol. La terapia con betabloqueantes puede agravar los síntomas de miastenia gravis. **Efectos oculares:** El tratamiento de pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado requiere intervenciones terapéuticas además de los agentes hipotensores oculares. Este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado. Se han notificado casos de edema corneal y descompensación corneal irreversible en pacientes con defectos corneales crónicos preexistentes y/o historia de cirugía intraocular mientras usaban dorzolamida. Existe un incremento potencial de desarrollar edema corneal en pacientes con un recuento bajo de células de endotelio. Se deben tomar precauciones al prescribir Duokopt a este grupo de pacientes. **Desprendimiento coroidal:** Se ha notificado desprendimiento coroidal con la administración de tratamientos supresores acuosos (p.ej., timolol, acetazolamida) después de los procedimientos de filtración. **Enfermedades corneales:** Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad de ojos. Los pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución. Al igual que con el uso de otros fármacos antiglaucoma, se ha notificado una disminución en la respuesta a timolol maleato oftálmico después de su uso prolongado en algunos pacientes. No obstante, en ensayos clínicos en los cuales se hizo un seguimiento a 164 pacientes durante al menos tres años, no se observó ninguna diferencia significativa en la presión intraocular media después de la estabilización inicial. **Utilización de lentes de contacto:** Este medicamento no se ha estudiado en pacientes usuarios de lentes de contacto. **Uso en deportistas:** Este medicamento contiene timolol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa con Duokopt. En un estudio clínico, se utilizó la formulación dorzolamida/timolol conjuntamente con los siguientes tratamientos sistémicos sin que hubiesen evidencias de interacciones adversas: inhibidores de la ECA, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, medicamentos antiinflamatorios no esteroides, incluyendo ácido acetilsalicílico y hormonas (p.ej., estrógenos, insulina, tiroxina). Cuando se administra la solución betabloqueante oftálmica de forma concomitante con bloqueantes de los canales de calcio, medicamentos causantes de depleción de las catecolaminas o agentes bloqueantes betaadrenérgicos, antiarrítmicos (como amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guanetidina, narcóticos e inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), existe la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos que resultan en hipotensión y/o maraca bradicardia. Durante el tratamiento combinado con inhibidores del CYP2D6 (p. ej., quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol, se ha notificado un betabloqueo sistémico potenciado (p. ej., disminución de la frecuencia cardíaca, depresión). Aunque la formulación de dorzolamida/timolol con conservantes por sí sola tiene un efecto escaso o nulo sobre el tamaño de la pu-

pila, ocasionalmente se ha comunicado midriasis como resultado del uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina). Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucémico de los fármacos antihipertensivos. Los agentes bloqueantes betaadrenérgicos orales pueden exacerbar la hipertensión rebote que puede acompañar a la retirada de la clonidina. **Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Embarazo:** Duokopt no se debe utilizar durante el embarazo. Dorzolamida: No se dispone de datos clínicos adecuados en embarazos expuestos. En conejos, dorzolamida produjo efectos teratogénicos a dosis maternotóxicas (ver sección *Periodo de validez*). Timolol: No existen datos adecuados sobre el uso de timolol en mujeres embarazadas. No se debe utilizar timolol durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver sección *Posología y forma de administración*. Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformación, pero muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, cuando los betabloqueantes han sido administrados hasta el parto se han observado en los neonatos los signos y síntomas de los betabloqueantes (p. ej., bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia). Si se administra este medicamento hasta el parto, el neonato debe ser cuidadosamente monitorizado durante los primeros días de vida. **Lactancia:** Se desconoce si la dorzolamida se excreta en la leche materna. En ratas lactantes a las que se les administraba dorzolamida, se apreció un descenso en la ganancia de peso de la progenie. Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de timolol en colirio en solución no es probable que estuvieran presentes, en la leche materna, suficientes cantidades como para producir síntomas clínicos de betabloqueantes en lactantes. Para reducir la absorción sistémica, ver sección *Posología y forma de administración*. No se recomienda la lactancia si se requiere el tratamiento con Duokopt. **Fertilidad:** Se dispone de datos para cada sustancia activa, pero no en la combinación fija de dorzolamida hidroclouro y timolol maleato. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de este medicamento en colirio en solución, no se esperan efectos en la fertilidad. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de Duokopt sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante; como en otros medicamentos oftálmicos, la instalación de gotas en el ojo puede causar visión borrosa transitoria. Hasta que esto no se haya resuelto, los pacientes no deben conducir o manejar máquinas. **Reacciones adversas:** En un estudio clínico para la formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes, las reacciones adversas observadas fueron coincidentes con las observadas previamente con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes, dorzolamida hidroclouro y/o timolol maleato. En el curso de los ensayos clínicos, 1.035 pacientes fueron tratados con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes. Alrededor del 2,4% de todos los pacientes interrumpieron el tratamiento con este medicamento debido a reacciones adversas oculares locales, y aproximadamente el 1,2% de todos los pacientes lo interrumpieron por reacciones adversas locales que sugerían la presencia de alergia o hipersensibilidad (como inflamación del párpado y conjuntivitis). En un estudio comparativo, doble ciego, a dosis repetida, la formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes ha demostrado tener un perfil de seguridad similar a la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes. El timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares a las que aparecen con agentes betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tópica es más baja que para la administración sistémica. Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas con la formulación de dorzolamida/timolol sin conservantes o alguno de sus componentes, bien durante ensayos clínicos o durante la experiencia postcomercialización. **Los acontecimientos adversos, según su frecuencia, como se describe a continuación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).** Clasificación de órganos del sistema (MedDRA): **Trastornos del sistema inmunológico:** *Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes:* **Raras:** signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas, incluyendo angioedema, urticaria, prurito, erupción, anafilaxia. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución:* **Raras:** signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluyendo angioedema, urticaria, erupción generalizada y localizada, anafilaxia. **Frecuencia no conocida**:** prurito. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución:* **Frecuencia no conocida**:** hipoglucemia. **Trastornos psiquiátricos:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución:* **Poco frecuentes:** depresión. **Raras:** insomnio, pesadillas, pérdida de memoria. **Trastornos del sistema nervioso:** *Formulación de dorzolamida hidroclouro, colirio en solución:* **Frecuentes:** cefalea*. **Raras:** mareos*, parestesia*. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución:* **Frecuentes:** cefalea*. **Poco frecuentes:** mareos*, síncope*. **Raras:** parestesia*, aumento en los síntomas y signos de miastenia gravis, disminución de la libido*, accidente cerebrovascular*, isquemia cerebral. **Trastornos oculares:** *Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes:* **Muy frecuentes:** ardor y escozor. **Frecuentes:** inyección conjuntival, visión borrosa, erosión corneal, prurito ocular, lagrimeo. *Formulación de dorzolamida hidroclouro, colirio en solución:* **Frecuentes:** inflamación del párpado*, irritación del párpado*. **Poco frecuentes:** iridociclitis*. **Raras:** irritación con enrojecimiento*, dolor*, costras en el párpado*, miopía transitoria (que se resuelve al suspender el tratamiento), edema corneal*, hipotonía ocular*, desprendimiento coroidal (después de la cirugía de filtración)*. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución:* **Frecuentes:** signos y síntomas de irritación ocular, incluyendo blefaritis*, queratitis*, disminución de la sensibilidad corneal y ojos secos*. **Poco frecuentes:** trastornos visuales como cambios refractivos (debido al abandono del tratamiento miótico en algunos casos)*. **Raras:** ptosis, diplopi, desprendimiento coroidal después de la cirugía de filtración* (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). **Frecuencia no conocida**:** picor, lagrimeo, enrojecimiento, visión borrosa, erosión corneal*. **Trastornos del oído y del laberinto:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución:* **Raras:** tinnitus*. **Trastornos cardíacos:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución:* **Poco frecuentes:** bradicardia*. **Raras:** dolor torácico*, palpitaciones*, edema*, arritmia*, insuficiencia cardíaca congestiva*, parada cardíaca*, bloqueo cardíaco. **Frecuencia no conocida**:** bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca. **Trastornos vasculares:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución:* **Raras:** hipotensión*, claudicación, fenómeno de Raynaud*, manos y pies fríos*. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** *Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes:* **Frecuentes:** sinusitis. **Raras:** respiración entrecortada, insuficiencia respiratoria, rinitis, raramente broncoespasmo. *Formulación de dorzolamida hidroclouro, colirio en solución:* **Raras:** epistaxis*. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución:* **Poco frecuentes:** disnea*. **Raras:** broncoespasmo (predominante en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente*), insuficiencia respiratoria, tos*. **Trastornos gastrointestinales:** *Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes:* **Muy frecuentes:** disgeusia. *Formulación de dorzolamida hidroclouro colirio en solución:* **Frecuentes:** náuseas*. **Raras:** irritación de garganta, boca seca*. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución:* **Poco frecuentes:** náuseas*, dispepsia*. **Raras:** diarrea, boca seca*. **Frecuencia no conocida**:** disgeusia, dolor abdominal, vómitos. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** *Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes:* **Raras:** dermatitis de contacto, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. *Formulación de dorzolamida hidroclouro, colirio en solución:* **Raras:** erupción cutánea*. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución:* **Raras:** alopecia*, erupción psoriasisiforme o exacerbación de psoriasis*. **Frecuencia no conocida**:** erupción cutánea. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución:* **Raras:** lupus eritematoso sistémico. **Frecuencia no conocida**:** migraña. **Trastornos renales y urinarios:** *Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes:* **Poco frecuentes:** urolitiasis. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución:* **Raras:** enfermedad de Peyronie*, disminución de la libido. **Frecuencia no conocida**:** disfunción sexual. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** *Formulación de dorzolamida hidroclouro, colirio en solución:* **Frecuentes:** astenia/fatiga*. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución:* **Poco frecuentes:** astenia/fatiga*. *Estas reacciones adversas se observaron también con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes durante la experiencia postcomercialización del producto.* **Se han observado reacciones adversas adicionales con los betabloqueantes oftálmicos y pueden ocurrir potencialmente con la formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis:** No existen datos disponibles en humanos acerca de la sobredosis por ingestión accidental o deliberada de la formulación combinada de dorzolamida/timolol con o sin conservantes. **Síntomas:** Existen informes de sobredosis inadvertida con la solución oftálmica de timolol maleato, que causaron efectos sistémicos semejantes a los observados con los agentes bloqueantes betaadrenérgicos sistémicos, tales como mareo, cefalea, respiración entrecortada, bradicardia, broncoespasmo y parada cardíaca. Los signos y síntomas más comunes que se pueden esperar por sobredosis con dorzolamida son desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado acidótico y, posiblemente, efectos sobre el sistema nervioso central. Solo se dispone de información limitada acerca de la sobredosis por ingestión accidental o deliberada de dorzolamida hidroclouro en humanos. Se ha notificado somnolencia con la administración oral. Con la administración tópica se han notificado: náuseas, mareos, cefalea, fatiga, sueños anómalos y distagia. **Tratamiento:** El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Se deben monitorizar los niveles séricos de electrolitos (particularmente el potasio) y los niveles de pH sanguíneo. Los estudios han demostrado que el timolol no se dializa fácilmente. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Hidroxietilcelulosa, manitol (E421), citrato de sodio (E331), hidróxido de sodio (E-524) (para ajustar el pH), agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 2 años. Tras la primera apertura del frasco: 2 meses. **Precauciones especiales de conservación:** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase:** Frasco multidosis (PEHD) de 5 ml (mínimo con 125 gotas sin conservantes) o 10 ml (mínimo con 250 gotas sin conservantes), con una bomba sin aire y un sistema de ayuda a la dispensación y un capuchón protector de seguridad. **Tamños de envase:** Caja con 1 frasco de 5 ml. Caja con 1 frasco de 10 ml. Una caja con 3 frascos de 5 ml. Tres cajas con 1 frasco de 5 ml envuelto en una lámina protectora. Una caja con dos frascos de 10 ml. Dos cajas con un frasco de 10 ml envuelto en una lámina protectora. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación:** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: LABORAIRES THEA.** 12, RUE LOUIS BLERIOT, 63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2, FRANCIA. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Julio 2014. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Frasco de 10 ml. **PVP IVA:** 24,23 €.

Possibilità infrequente di irritazione oculare (Hyabak). Cumple con la legislación vigente en España para productos sanitarios.

HYABAK®

HIALURONATO SÓDICO 0,15%



EQUILIBRIO OSMÓTICO

 SOLUCIÓN HIPOTÓNICA

ALTA TOLERANCIA

 0% CONSERVANTES

 0% FOSFATOS



CN: 399774.4

**Se puede utilizar hasta 3 meses tras la apertura del envase.*

HIDRATA Y LUBRIFICA LA SUPERFICIE OCULAR

PARA TODOS LOS PACIENTES CON SEQUEDAD O DISCONFORT OCULAR

HYABAK® Caps

COMPLEMENTO ALIMENTICIO PARA LA VISIÓN

NOVEDAD

Contiene
OMEGA 3 y
OMEGA 6



2 cápsulas/día



CN: 170994.3

 Thea

ZADITEN®

Ketotifeno 0,25 mg/ml | **20 unidosis**



UN NUEVO AMANECER EN LA NUTRICIÓN OCULAR

REUTILUT

Nueva fórmula con resveratrol
y vitamina D



 **Thea** innovación en salud ocular


20 AÑOS INNOVANDO
EN OFTALMOLOGÍA