



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

Trabajo Fin de Grado

“Frecuencia y morbilidad de la uveítis asociada a la Artritis Idiopática Juvenil.”

“Uveitis frequency and morbidity associated with Juvenile Idiopathic Arthritis.”

Autora:

Inés García Moutas

Tutores:

Julián Rodríguez Suárez. AGC de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Universidad de Oviedo.

Sara Murias Loza. AGC de Pediatría. Hospital Universitario Central Asturias (HUCA)

**Universidad de Oviedo. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud.
Grado en Medicina**

CURSO ACADÉMICO 2022-2023

1. RESUMEN

Se define la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) como aquella artritis de origen desconocido que comienza antes de los 16 años y tiene una duración de más de 6 semanas. La uveítis es la inflamación del iris, cuerpo ciliar y la coroides. Esta afectación, sobre todo la uveítis anterior, está estrechamente relacionada con la AIJ, en tanto que es su manifestación extraarticular más frecuente.

Objetivo: analizar la frecuencia y las características de la uveítis asociada a la AIJ en la población pediátrica atendida en el HUCA.

Metodología: estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de los pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de AIJ atendidos en el HUCA desde el año 2020 y su relación con el desarrollo de uveítis. El análisis comparativo de grupos se realizó mediante análisis chi-cuadrado (χ^2) para variables categóricas y t- de Student o ANOVA para variables cuantitativas con distribución normal o las correspondientes pruebas no paramétricas si no cumplen esta condición. Se ha considerado significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados: el 25% de los pacientes de la muestra presentaron diagnóstico de uveítis. El perfil mayoritario fueron mujeres (61,5%), menores de 6 años (87,5%), con debut a los 2 años de edad. Dentro de los pacientes con AIJ, el 17,39% desarrolló uveítis, siendo la AIJ oligoarticular el subgrupo más asociado a esta.

Conclusiones: el perfil mayoritario en nuestro medio de pacientes con AIJ son niñas, con positividad para ANA. La forma más frecuente es la AIJ oligoarticular, siendo también la que más se asocia con el desarrollo de uveítis. Menos de un 20% de los pacientes diagnosticados de AIJ desarrollan uveítis y la más frecuente en nuestro medio es la UAA de afectación unilateral.

PALABRAS CLAVE: *artritis idiopática juvenil, uveítis, morbilidad, frecuencia.*

2. ABSTRACT

Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is defined as an unknown origin type of arthritis that starts before the age of 16 and lasts longer than 6 weeks. Uveitis is the inflammation of the iris, ciliary body, and choroid. It is very well related with JIA being JIA's most common extraarticular manifestation, especially anterior uveitis.

Objective: to analyze frequency and characteristics of uveitis associated with JIA in pediatric population followed at HUCA.

Methods: this is a retrospective, descriptive and observational study including pediatric patients diagnosed with JIA followed at the Unit of Pediatric Rheumatology of HUCA from January 2020 to March 2023, focusing on its relationship with the development of uveitis. The comparative analysis of groups was performed using chi-square analysis (χ^2) for categorical variables, and Student's t-test or ANOVA for quantitative variables with normal distribution; or the corresponding non-parametric tests if this condition was not met. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: 25% of the patients in the sample were diagnosed with uveitis. The majority of patients were female (61.5%), under 6 years of age (87.5%), with debut at 2 years of age. Among the patients with JIA, 17.39% developed uveitis, with oligoarticular JIA being the subgroup most associated with uveitis.

Conclusions: the majority of patients with JIA in our setting are girls who are ANA-positive. The most frequent form is oligoarticular JIA, which is also the most

frequently associated with the development of uveitis. Less than 20% of patients diagnosed with JIA develop uveitis and the most common form in our setting is unilateral AAU.

KEY WORDS: *juvenile idiopathic arthritis, uveitis, frequency, morbidity.*

TABLA DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	2
2. ABSTRACT	3
3. LISTADO DE ABREVIATURAS.....	6
4. INTRODUCCIÓN	7
4.1. ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ)	7
4.2. UVEÍTIS	10
4.2.1. <i>Uveítis y AIJ</i>	11
5. OBJETIVOS	12
6. MATERIAL Y MÉTODOS	13
6.1. DISEÑO	13
6.2. VARIABLES	13
6.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
7. RESULTADOS.....	15
8. DISCUSIÓN.....	23
8.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	28
9. CONCLUSIONES.....	28
10. BIBLIOGRAFÍA	29
11. ANEXOS	31
11.1. CARTA APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS.....	31

3. LISTADO DE ABREVIATURAS

ILAR: Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología.

AIJ: artritis idiopática juvenil.

ARJ: artritis reumatoide juvenil.

ACJ: artritis crónica juvenil.

EULAR: Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología.

FR: factor reumatoide.

HLA: antígenos leucocitarios humanos.

RFA: reactantes de fase aguda.

ANA: anticuerpos antinucleares.

Aps: artritis psoriásica juvenil.

HUCA: Hospital Universitario Central Asturias.

VSG: velocidad de sedimentación globular.

PCR: proteína C reactiva.

CA: cámara anterior.

PIO: presión intraocular.

MTX: metotrexate.

AV: agudeza visual.

FAME: fármacos modificadores de la enfermedad.

UA: uveítis anterior.

VHZ: virus herpes zóster.

UAA: uveítis anterior aguda.

UAC: uveítis anterior crónica.

4. INTRODUCCIÓN

4.1. ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ)

La artritis se define según el Comité de Reumatología Pediátrica de la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR) como un cuadro de dolor articular, tumefacción y limitación de la movilidad, que no se debe a ninguna alteración mecánica conocida. La diferencia entre la artritis y la artralgia reside fundamentalmente en que en las artralgias no hay signos de tumefacción ni limitación. (1–3)

En la edad pediátrica las consultas por dolor articular son muy frecuentes y sus causas son muy diversas: infecciones, post-infecciones, tumores, traumatismos o motivos reumatológicos. Dentro de ellas, la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) es una patología con diagnóstico clínico y de exclusión, y supone la afectación de mayor frecuencia dentro de las enfermedades reumatológicas crónicas del niño, acarreado consigo una gran morbilidad. (4,5)

La AIJ es un término que se impuso en 1995 por la ILAR para unificar los criterios diagnósticos de una enfermedad que hasta entonces se podía encontrar definida como Artritis Crónica Juvenil o Artritis Reumatoide Juvenil (6). Con la unificación de los criterios, actualmente se define la AIJ como la artritis de etiología desconocida que debuta antes de los 16 años, con una duración mayor a 6 semanas. (3,4,7)

La verdadera frecuencia de esta enfermedad es desconocida y su distribución es mundial, aunque hay cierta variación entre las diferentes zonas geográficas (6). En general se estima que la incidencia de la AIJ es de 10/100.000 niños/año y su prevalencia de 100/100.000. (8).

Respecto a la etiología de la AIJ, aunque muy probablemente sea de origen multifactorial e influyan tanto factores genéticos como ambientales, actualmente es desconocida. (6,8,9). El mecanismo fisiopatológico más importante es una inflamación crónica en la que participan tanto la inmunidad innata como la adaptativa, desencadenando una neovascularización en la zona y un aumento de enzimas que degradan el hueso y el cartílago adyacentes, pudiendo ocasionar problemas de crecimiento o disimetrías. Paralelamente se conoce que existe una fuerte asociación genética con los antígenos leucocitarios humanos (HLA). (6,10)

Dentro de la AIJ existen 7 subgrupos en base a las características clínicas de la enfermedad durante los 6 primeros meses (5), propuestos por la ILAR y revisados posteriormente por Durban en 1997 y por Edmonton en 2001: AIJ oligoarticular (afectación de hasta 4 articulaciones, con fuerte asociación con positividad para anticuerpos antinucleares (ANA)), poliarticular (afectación de más de 4 articulaciones) factor reumatoide (FR) positivo (+) y FR negativo (-), artritis psoriásica (artritis junto a manifestaciones psoriásicas, como dactilitis, piqueteado ungueal o historia de psoriasis en familiares de primer grado), artritis relacionada con entesitis (afectación de la zona inferior de la columna vertebral, con entesitis, asociado con positividad para HLA-B27), artritis sistémica (independientemente del número de articulaciones afectas junto con fiebre de más de 2 semanas, con manifestaciones sistémicas del tipo exantemas, adenopatías o visceromegalias) y la artritis indiferenciada (artritis que no cumple criterios para las categorías anteriores, o que puede encuadrarse en más de una de ellas). (3,6,7,9).

En nuestro medio la más frecuente es la oligoarticular (50-80%), que consiste en la afectación de hasta 4 articulaciones, con posibilidad de extensión pasados los primeros 6 meses. Esta forma es más común en niñas con una relación 3:1 respecto de los niños, y su pico de incidencia se encuentra entre el año y los dos años. Las siguientes en frecuencia serían la poliartritis FR – (20-25%) y la AIJ relacionada con entesitis (15%). (5,8)

En todas ellas, las articulaciones más comúnmente afectadas son las grandes articulaciones periféricas como rodillas y tobillos, aunque también pequeñas articulaciones de las manos. En ciertas categorías de AIJ también puede afectarse la columna cervical y las articulaciones temporomandibulares. En todas suele perderse rango de movimiento, sobre todo en extensión. Dos de los rasgos más típicos de esta enfermedad son la rigidez tras el reposo y la cojera, cuando se afectan los miembros inferiores. (6)

Actualmente el objetivo terapéutico más realista está dirigido a alcanzar la remisión completa de la enfermedad. El tratamiento de la AIJ debe de ser multidimensional e individualizado, enfocándose desde la terapia no sólo farmacológica sino también rehabilitadora, física y social del niño, y debería de reajustarse cada 3 meses hasta conseguir una estabilización de la enfermedad, así como medir la actividad de la AIJ periódicamente.

Existen diferentes posibilidades terapéuticas hoy en día (11,12), como se muestra en la Figura 1.

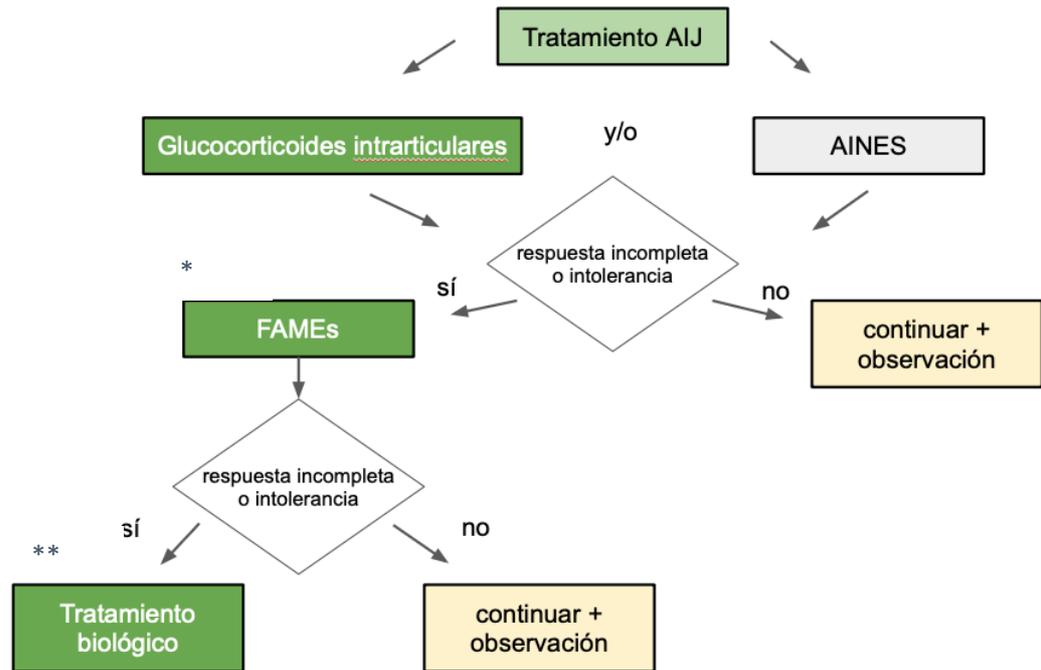


Figura 1: Esquema tratamiento AIJ (12)

*FAMEs: MTX + ácido fólico

**Tratamiento biológico: agentes anti-TNF, bloqueantes de IL-1 e IL-6, y otros; y, más recientemente inhibidores JAK.

4.2. UVEÍTIS

La uveítis se define como la inflamación de la capa intermedia del globo ocular, llamada úvea. Según el área comprometida dentro de la misma, se distinguen 3 tipos de uveítis: anterior (la más común en AIJ), intermedia (también llamada parsplanitis) y posterior. Cuando toda la úvea se ve afectada, se habla de panuveítis. (13).

Dentro de las posibles etiologías de la uveítis, podemos encontrar causas infecciosas (toxoplasmosis, tuberculosis, virus herpes simple...), enfermedades sistémicas (patologías reumáticas como la AIJ, enfermedades autoinmunes y un grupo misceláneo), síndromes limitados al ojo (uveítis idiopáticas, uveítis anterior

HLA-B27 sin artropatía) y síndromes de enmascaramiento asociados o no a tumores. (14)

4.2.1. Uveítis y AIJ

La AIJ es una enfermedad sistémica y por lo tanto presenta manifestaciones tanto intraarticulares como extraarticulares. Dentro de estas últimas la más frecuente y la que más comorbilidad acarrea es la uveítis.

De instauración insidiosa y asintomática en su inicio, la uveítis es sobre todo de cámara anterior y no granulomatosa, afectando al iris y al cuerpo ciliar (iridociclitis), pudiendo causar una pérdida visual e incluso ceguera, y afectando al 10-30% de los pacientes con AIJ (5,15–17).

Existen diversos factores de riesgo en relación con el desarrollo de uveítis: debut antes de los 6 años, positividad para ANA, sexo femenino y las formas oligoarticular (30%), psoriásica (5-10%) y poliarticular FR – (10%) (9,10,15,17).

Sobre todo, su mayor incidencia se encuentra en pacientes con diagnóstico de AIJ oligoarticular, ya que hasta un 70% expresa positividad para ANA y se ha visto que estos anticuerpos aumentan significativamente el riesgo (5). Dentro de este subgrupo, existen ciertos casos (<10%) en los que la uveítis puede preceder a la manifestación de la AIJ, pero generalmente se manifiesta al diagnóstico o con el transcurso de la enfermedad (5).

Es por este motivo por el cual a todos los pacientes diagnosticados de AIJ se les realiza controles oftalmológicos periódicos en función de la forma clínica, de la positividad para ANA, de la edad de debut y de los años de evolución de la patología (7). Así, a los pacientes de alto riesgo, que son aquellos con AIJ oligoarticular o poliarticular FR -, con ANA +, menos de 6 años al diagnóstico y

con menos de 4 años de evolución de enfermedad, se les debería de hacer un control oftalmológico cada 3 meses. En el resto de los pacientes bastaría con que fueran cada 6 o cada 12 meses en función de su perfil de enfermedad en base a los parámetros comentados (18).

En lo referido al tratamiento de la uveítis asociada a la AIJ existen varias opciones terapéuticas, que deben plantearse de manera escalonada (15):

- **1ª línea:** corticoides + midriáticos tópicos, junto con corticoides sistémicos o no, en función de la consideración del profesional.
- **2ª línea:** MTX.
- **3ª línea:** adalimumab (antiTNF).
- **4ª línea:** otros antiTNF u otros biológicos incluyendo inhibidores JAK.

Dada la fuerte asociación entre estas dos patologías, y la gran importancia de reducir la morbilidad de la uveítis en la AIJ para poder mejorar la calidad de vida de estos pacientes, se han ido implementando de forma generalizada estrategias de abordaje terapéutico multidisciplinar. Hoy en día, el manejo conjunto entre Oftalmología y Reumatología Pediátrica es el recomendado en los centros que atienden niños con patología reumática, entre ellos la reciente Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

5. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo fue analizar la frecuencia y las características de la uveítis asociada a la AIJ en la población pediátrica atendida

en el HUCA desde el año 2020. Como objetivos secundarios se estudiaron su distribución según forma clínica de AIJ y perfil inmunológico. (19)

Dado que la uveítis anterior asociada a la AIJ cursa en muchas ocasiones de forma silente, su frecuencia es variable y es un tema de creciente interés, se ha realizado una revisión de los pacientes con AIJ y uveítis seguidos en el Hospital Central de Asturias (HUCA) para conocer su presentación en nuestro medio.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Diseño

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo de los pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de AIJ atendidos en el HUCA desde enero del año 2020 hasta marzo de 2023 y su relación con el desarrollo de uveítis.

Para ello se revisaron los informes anonimizados suministrados por el Servicio de Informática del HUCA a partir de los diagnósticos de AIJ y uveítis de los niños seguidos en las Consultas de Reumatología Pediátrica y Oftalmología, atendidos desde el año 2020, reuniendo exclusivamente a aquellos con diagnóstico de AIJ o sospecha muy alta de la misma.

6.2. Variables

Para el análisis se recogieron las siguientes variables: sexo, edad al inicio del cuadro, edad en la última revisión de oftalmología, fecha de diagnóstico de AIJ, subgrupo de AIJ, antecedentes familiares y personales y de qué tipo, tratamientos y tipos de tratamientos tanto actuales como anteriores, complicaciones asociadas y respuesta terapéutica. También se recogieron los

siguientes parámetros de laboratorio: VSG, PCR, ANA con sus respectivos títulos y patrones (moteado/homogéneo/mixto) y positividad de HLA y FR.

Dentro de los antecedentes personales y familiares se consideraron relevantes solamente aquellos reumatológicos o autoinmunes.

Para clasificar el subgrupo de AIJ de cada paciente se establecieron 8 posibilidades siguiendo la clasificación descrita de AIJ: *AIJ oligoarticular*, *AIJ poliarticular FR+*, *AIJ poliarticular FR -*, *AIJ relacionada con entesitis (ERA)*, *AIJ psoriásica (Aps)*, *AIJ sistémica*, *AIJ indiferenciada* y un último grupo denominado “no” en el que se incluyeron los pacientes sin diagnóstico de AIJ, pero sí de uveítis en el momento del registro (11,3% del total).

El registro del tratamiento de la AIJ se hizo de la siguiente manera: se consideró como “*tratamiento actual*” a todo aquel que se estuviera realizando en el momento, independientemente de su fecha de inicio, y como “*tratamiento anterior*” a todos los demás, excluyendo a los actuales si ya se habían administrado y suspendido con anterioridad.

Dentro del tratamiento se tuvieron en consideración 3 líneas: *corticoides (infiltración, oral o infiltración + oral)*, *metotrexate* y *tratamientos biológicos*: anakinra, adalimumab, etanercept, abatacept, tocilizumab e infliximab.

Se tomaron como referencia para valores normales de VSG y PCR los valores según rango de referencia del laboratorio del HUCA en población pediátrica.

Con respecto a los datos relacionados con la uveítis se recogieron: presencia de uveítis, edad de inicio, el tipo de uveítis y parámetros como: Tyndall (sí/no), disminución de la agudeza visual (sí/no), PIO (valores en mmHg), presencia de células en cámara anterior (sí/no), sinequias (sí/no), cataratas (sí/no) y

tratamiento para la uveítis, haciendo distinción entre corticoides tópicos o midriáticos, así como la respuesta a tratamiento (Sí/No).

Para homogeneizar los diagnósticos de uveítis se clasificaron entre: uveítis anterior crónica ojo derecho, uveítis intermedia, uveítis anterior crónica bilateral, uveítis anterior bilateral sin especificar, uveítis anterior aguda ojo derecho y uveítis sin especificar.

La población diana a estudio la conformaron los pacientes pediátricos en seguimiento por la Consulta de Reumatología Pediátrica del HUCA desde 2020.

Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de artropatía finalmente de carácter mecánico o resuelto sin asociar uveítis.

6.3. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo, con estudio de la distribución de frecuencias, cálculo de medias, medianas y rangos. El análisis comparativo de grupos se realizó mediante análisis chi-cuadrado (χ^2) para variables categóricas y t- de Student o ANOVA para variables cuantitativas con distribución normal o las correspondientes pruebas no paramétricas si no cumplen esta condición. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

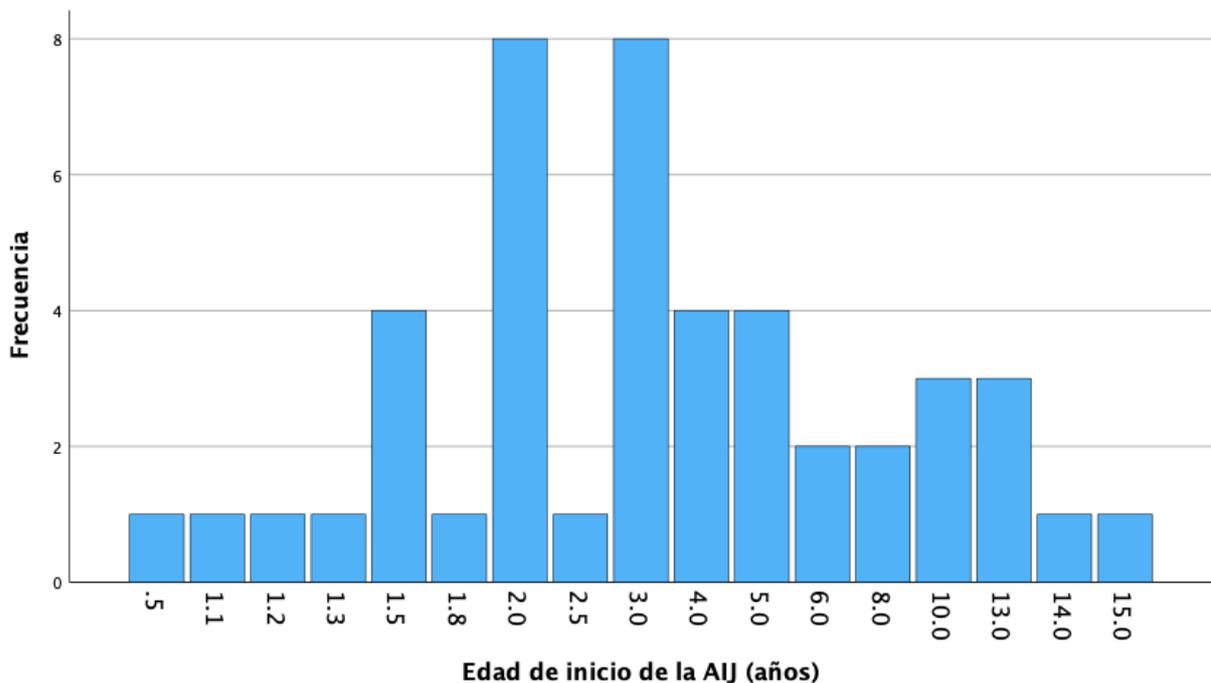
Se solicitó autorización al Comité de Ética de Investigación del Principado de Asturias. *[Anexo]*.

7. RESULTADOS

Se seleccionaron en un primer lugar 60 pacientes y, tras aplicar criterios de exclusión, la muestra final incluida para el análisis fue de 52 pacientes, de los cuales el 30,8% eran hombres (n= 16) y el 69,2% mujeres (n= 36). La edad media

de los pacientes en la última revisión en Consulta de Reumatología fue de 9,93 años (DE: 4,5) con una mediana de 7 (rango 2-18). La edad media de inicio de la AIJ fue de 4,70 años (DE: 3,9), con una mediana de 2 (rango 0,5-15). En la Figura 2 se observa la distribución de frecuencias de la edad de inicio de la AIJ en años.

Figura 2: distribución de frecuencias de la edad de inicio de la AIJ (años)



El 46,2% de los pacientes (n= 24) presentaba antecedentes familiares de tipo reumatológico o autoinmune. Dentro de estos antecedentes hubo 11 casos de psoriasis (20,9%), 9 de artritis reumatoide (17,1%), 1 de lupus eritematoso sistémico (1,9%), 1 de Sd. Sjögren (1,9%), 1 de Raynaud (1,9%), 1 de esclerosis múltiple (1,9%), 1 de tiroiditis Hashimoto (1,9%), 3 de enfermedad celíaca (5,7%), 3 con espondiloartropatías (5,7%), 1 de AIJ (1,9%) y 1 de vitíligo (1,9%).

Respecto a los antecedentes personales, el 75% no tenían historia previa de condición inmunomediada que pudiera estar relacionada con el desarrollo de

AIJ. Los antecedentes personales encontrados fueron: dermatitis atópica (11,4%), psoriasis (7,6%), enfermedad celíaca (1,9%) y vitiligo (1,9%).

De los 52 pacientes incluidos en el estudio, el 88,5% se pudo clasificar en los diferentes subgrupos de AIJ.

Como se puede observar en la Tabla 1, la AIJ oligoarticular representó el 51,9% de toda la muestra. En la muestra total, 6 de los pacientes con uveítis no reunían criterios de clasificación de AIJ y no presentaban manifestaciones articulares o autoinmunes de otra índole.

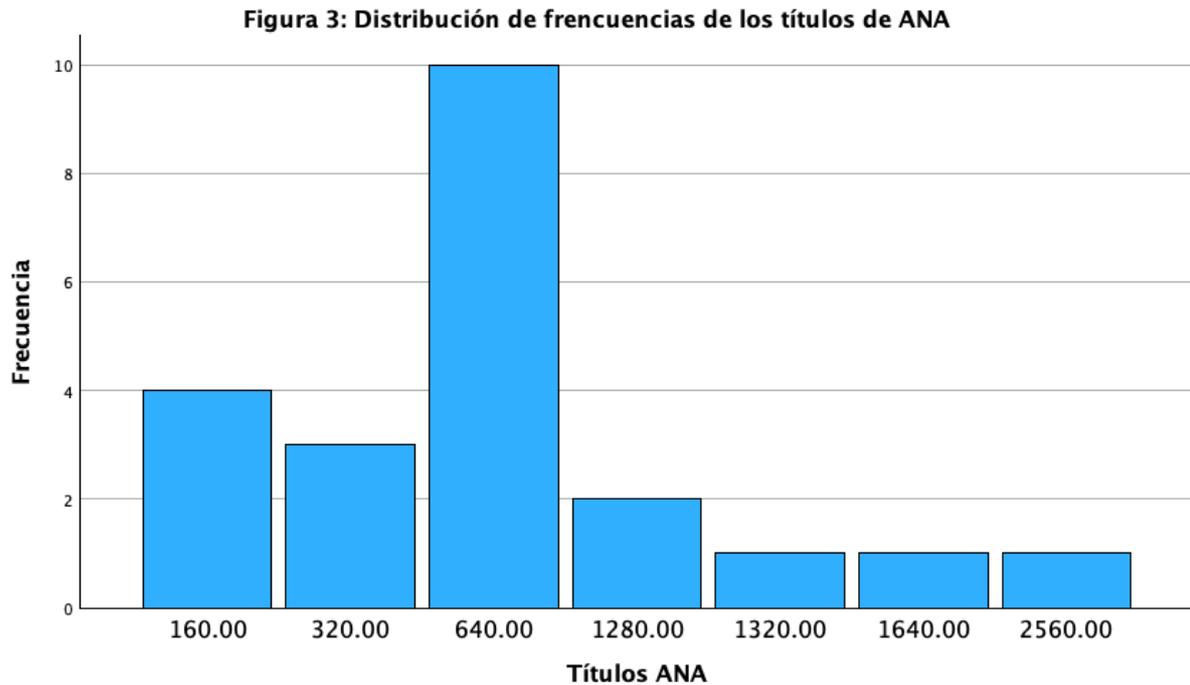
Tabla 1: distribución de frecuencias de los distintos subgrupos de AIJ.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Subgrupos AIJ	No AIJ	6	11,5	11,5
	AIJ oligoarticular	27	51,9	63,5
	AIJ Aps	5	9,6	73,1
	AIJ poliarticular FR -	7	13,5	86,5
	AIJ ARE	3	5,8	92,3
	AIJ sistémica	3	5,8	98,1
	AIJ indiferenciada	1	1,9	100,0
	Total	52	100,0	100,0

AIJ: artritis idiopática juvenil; No AIJ: pacientes sin diagnóstico de AIJ; AIJ Aps: AIJ psoriásica; FR: factor reumatoide; AIJ ARE: AIJ relacionada con entesitis.

Al analizar los diferentes parámetros de laboratorio y perfil inmunológico de los pacientes de la muestra, se observó que un 48,1% de los pacientes presentaba positividad para ANA. En un 9,6% de la muestra no se pudo recoger si había presencia o no de ANA. En relación con este parámetro:

- Considerando sólo el grupo de pacientes ANA+, en la figura 3 se observan las frecuencias de los títulos de ANA observados.



- Dentro de los pacientes ANA +, un 25% de los pacientes presentó patrón homogéneo, un 5,8% patrón moteado, un 1,9% patrón homogéneo/moteado y en un 1,9% patrón mixto.

Siguiendo con el análisis de los parámetros de laboratorio, se recogieron datos referidos al aumento de los RFA en la última analítica de 47 de los pacientes, estando elevados en el 36,5% de ellos.

Los datos sobre el HLA-B27 reflejaron que el 44,2% de los pacientes eran HLA-B27 negativo, el 11,5% eran positivos y de 23 de los pacientes totales no hubo constancia.

En relación con el tratamiento de la AIJ, se hizo distinción entre tratamiento actual y tratamiento anterior:

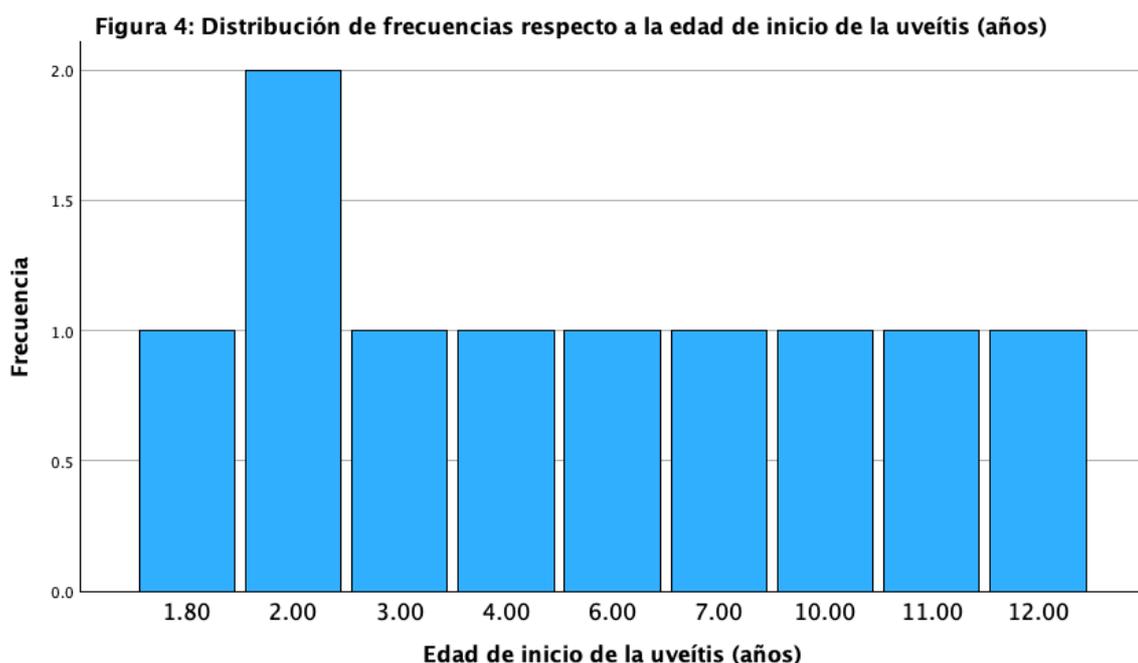
- **Tratamiento actual AIJ:** un 67,3% de los pacientes recibían tratamiento en el momento de la última revisión. Dentro de las posibles pautas de tratamiento, se hizo distinción entre los corticoides, el MTX y los fármacos biológicos.
 - Un 7,7% de los pacientes recibía corticoides.
 - Un 36,5% estaba a tratamiento con MTX.
 - Un 51,9% recibía tratamiento con fármacos biológicos. Dentro de este grupo, se pudo distinguir entre la clase de tratamiento: un 32,7% (n= 17) estaba con adalimumab, un 15,4% (n= 8) con etanercept, un 3,8% (n= 2) con tocilizumab, un 1,9% (n= 1) con abatacept y un 1,9% (n= 1) con anakinra.

- **Tratamiento anterior AIJ:** un 80,8% recibió tratamiento anterior al actual.
 - Respecto a los corticoides un 50% lo recibió en forma de infiltración intraarticular, un 7,7% en pauta oral y un 13,5% en pauta combinada de infiltración + oral.
 - Un 40,4% de pacientes recibió con anterioridad tratamiento con MTX.
 - El 65,4% no había recibido tratamiento con fármacos biológicos previamente. Dentro de este grupo 10 pacientes recibieron etanercept (19,2%), 6 recibieron adalimumab (11,5%), 3 tocilizumab (5,8%), 1 infliximab (1,9%) y 1 anakinra (1,9%). Ninguno de los pacientes había recibido previamente abatacept.

En relación con el tratamiento, en un 25% de los pacientes se registraron complicaciones asociadas. En 7 de ellos se observaron alteraciones en las pruebas de función hepática en relación con el tratamiento con MTX, en 1 de ellos se objetivó acné corticoideo, en otro neutropenia como reacción al anakinra, en 1 paciente infección por VHZ tras administración de adalimumab, en otro pérdida de grosor concéntrica de AO con etanercept y en otro artralgias con tocilizumab. Se encontraron también 2 casos de reacciones cutáneas tras administración de adalimumab y 1 tras MTX.

Al analizar las frecuencias de uveítis en los pacientes de la muestra, se encontró que un 71,2% no había desarrollado uveítis, mientras que un 25% (n= 13) sí. Como se observa en la figura 4, la edad de inicio a los 2 años representó el 20% dentro del grupo de las uveítis.

Dentro de las uveítis, en lo referido al sexo y la edad de los pacientes, el 61,5% fueron mujeres frente al 38,5% de hombres, y el 87,5% de las uveítis se presentaron en menores de 6 años.



Se clasificaron las uveítis en 7 subgrupos, encontrándose las frecuencias reflejadas en la tabla 2, donde se observa que la UA aguda del ojo derecho se manifestó en un 9,6% de los pacientes

Como se puede observar también en la Tabla 2, la uveítis afectó a 7 pacientes de forma unilateral y en el ojo derecho, y a 4 pacientes de manera bilateral.

Tabla 2: frecuencia y porcentajes de distribución de los subgrupos de uveítis.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Tipos de Uveítis	No uveítis	39	75,0	75,0	75,0
	Uveítis sin especificar	1	1,9	1,9	76,9
	Uveítis anterior aguda ojo derecho	5	9,6	9,6	86,5
	Uveítis anterior bilateral sin especificar	3	5,8	5,8	92,3
	Uveítis anterior crónica bilateral	1	1,9	1,9	94,2
	Uveítis anterior crónica ojo derecho	2	3,8	3,8	98,1
	Uveítis intermedia	1	1,9	1,9	100,0
	Total	52	100,0	100,0	

En un 15,4% de los pacientes se objetivó disminución de la agudeza visual.

Se encontraron, además: 2 pacientes con células en cámara anterior, 2 pacientes con sinequias y 2 pacientes con cataratas.

Respecto al tratamiento de la uveítis, de los 13 casos de uveítis el 84,61% (n=11) recibió tratamiento. Dentro de ellos, el 72,73% recibió corticoides tópicos

y el 18,18% midriáticos y un 9,09% recibió tratamiento combinado de corticoides y midriáticos.

Tras el análisis de los datos, se encontró que de los 8 pacientes con diagnóstico de AIJ y de uveítis, 7 (87,5%) pertenecían al subgrupo de AIJ oligoarticular y 1 (12,5%) al de AIJ poliarticular FR -. Los otros 5 casos de uveítis no estuvieron relacionados con la AIJ.

Dentro del grupo de pacientes con diagnóstico de AIJ, desarrollaron uveítis 8 de 46, es decir el 17,39%.

Si analizamos los datos en base a la presencia de uveítis independientemente de su asociación o no con la AIJ: 5 pacientes (38,5%) no presentaban diagnóstico de AIJ, 7 pacientes (53,8%) eran AIJ oligoarticular y 1 paciente (7,7%) era AIJ poliarticular FR -.

Se analizaron ciertas características de la AIJ de los pacientes en relación con el desarrollo de la uveítis, reflejadas en las Tablas 3 y 4. Se encontró que:

- El 54,5% de los pacientes con uveítis presentaban positividad de ANA. Dentro del grupo de ANA + (n= 25), 6 de ellos desarrollaron uveítis, lo que supone el 24,0%, mientras que de los pacientes ANA – (n= 22) la desarrollaron 5, es decir un 22,7%.
- El 37,5% de los pacientes con uveítis presentaban positividad de HLA-B27. Dentro del grupo de los positivos para HLA-B27 (n= 6), la mitad de ellos desarrollaron uveítis, mientras que en el grupo con negatividad para HLA-B27 lo hicieron 5 de 23 pacientes.
- De los 13 pacientes con uveítis, el 46,2%, es decir 6 de ellos, habían recibido previamente MTX.

Tabla 3: perfil de ANA en pacientes con uveítis.

			Uveítis		Total
			No	Sí	
ANA	Negativo	Recuento	17	5	22
		% dentro de Uveítis	47,2%	45,5%	46,8%
	Positivo	Recuento	19	6	25
		% dentro de Uveítis	52,8%	54,5%	53,2%
Total	Recuento		36	11	47
	% dentro de Uveítis		100,0%	100,0%	100,0%

ANA: anticuerpos antinucleares.

Tabla 4: perfil de HLA-B27 en pacientes con uveítis.

			Uveítis		Total
			No	Sí	
HLA_B27	Negativo	Recuento	18	5	23
		% dentro de HLA_B27	78,3%	21,7%	100,0%
		% dentro de Uveítis	85,7%	62,5%	79,3%
	Positivo	Recuento	3	3	6
		% dentro de HLA_B27	50,0%	50,0%	100,0%
		% dentro de Uveítis	14,3%	37,5%	20,7%
Total	Recuento		21	8	29
	% dentro de HLA_B27		72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de Uveítis		100,0%	100,0%	100,0%

HLA-B27: antígeno leucocitario humano- B27.

8. DISCUSIÓN

A la hora de afrontar estas dos patologías y reducir la frecuencia y morbilidad de la uveítis como manifestación extraarticular de la AIJ, es crucial el desarrollo en conjunto de la actividad asistencial entre oftalmólogos expertos en uveítis y reumatólogos pediatras (15). En nuestro Centro la reciente apertura de la Unidad de Reumatología pediátrica cuenta con la participación de Oftalmología Pediátrica.

En nuestro estudio se observó que el 61,5% de las uveítis estaban asociadas a AIJ, similar a lo descrito, lo cual resalta el interés de funcionar en conjunto.

La mayoría de los pacientes con AIJ fueron mujeres, con una relación de alrededor de 2,3:1 (69,2% mujeres y 30,8% hombres), lo cual es un hecho que se relaciona con lo descrito en la literatura (5,8), al igual que el hecho de que la edad de debut mayoritaria de la AIJ fuera a los 2 años (20% de todas las AIJ).

En la mayoría de los estudios sobre la incidencia de uveítis en la AIJ se habla de proporciones de entre el 20 y el 40%, que se asemeja al 17,39% hallado en nuestro estudio (16,20–22). El desarrollo de la uveítis está además relacionado con el subtipo de AIJ que presenta el paciente; así, el 15-30% de ellas ocurren en AIJ oligoarticular, 10% en la AIJ psoriásica y alrededor del 14% en la AIJ poliarticular FR -. Es infrecuente encontrar asociación entre estas dos patologías en los casos de AIJ poliarticular FR + o AIJ sistémica. (16,23).

En relación con la frecuencia de uveítis relacionada con el subgrupo de AIJ, en nuestro estudio observamos que el 87,5% de los casos de AIJ asociada a uveítis se corresponden con AIJ oligoarticular, mientras que el 12,5% restante se corresponde con la AIJ poliarticular FR -, por lo que se confirma que la forma oligoarticular es la que mayoritariamente presenta asociación con la uveítis en nuestro medio. Estos resultados difieren de la proporción de afectación en la AIJ oligoarticular con respecto a la literatura, que como se menciona en el párrafo anterior suele ser del 15-30%, por lo que se extrae en conclusión que en la población seguida en el HUCA la afectación en este subgrupo tiene una proporción mucho mayor. La explicación a este hecho podría ser que en nuestro estudio el tamaño muestral de pacientes con AIJ es reducido, a consta de tener

menos pacientes con AIJ poliarticular FR – y AIJ psoriásica. Además, puede haber un sesgo de selección, de manera que, como muchos pacientes llegaron a la unidad de Reumatología Pediátrica desde oftalmología, puede que exista una falsa mayor proporción de uveítis en global (porque haya mayor número de pacientes con AIJ sin diagnosticar, sin uveítis). Podría deberse también a una clasificación menos certera de las AIJ, y que algunas de las AIJ oligoarticulares fueran verdaderamente AIJ poliarticulares FR – o AIJ psoriásicas que aún no han reunido criterios para clasificarlas como tal.

Si tuviéramos en cuenta todos los pacientes de la muestra, no sólo los pacientes que presentaron tanto AIJ como uveítis, la proporción con AIJ oligoarticular y uveítis sería del 53,8%, la de AIJ poliarticular FR – y uveítis del 7,7% y la uveítis no asociada AIJ representaría el 38,5%, por lo que la asociación entre AIJ oligoarticular y desarrollo de uveítis queda también reflejada, ya que supone el 61,5% de los casos.

Pese a que la etiología y la patogenia del desarrollo de la uveítis en la AIJ no está del todo clara, se cree que están implicados los linfocitos T y el sistema inmune innato. Respecto al carácter genético de esta asociación, se ha observado que el alelo HLA-B27, entre otros, está relacionado con el desarrollo de uveítis anterior aguda (16,24). Trasladando esta evidencia a nuestra muestra se observa que un 50% de los pacientes HLA-B27 + desarrollaron posteriormente uveítis, mientras que en el grupo de pacientes HLA-B27 – tan sólo el 21,7%, es decir 5 pacientes, desarrolló uveítis.

Como se mencionó anteriormente, existen determinados factores de riesgo que precipitan hacia el desarrollo de uveítis con mayor frecuencia: deberíamos encontrar por lo tanto en nuestro estudio mayor incidencia en

pacientes mujeres, con edad de inicio de la AIJ antes de los 6 años y positividad para ANA.

En base a esto, si comprobamos en nuestro estudio la existencia de esta relación, encontramos que de los 25 pacientes ANA + desarrollaron uveítis 6, lo que supone un 54,5% de todos los pacientes con uveítis, y que la gran mayoría de los pacientes con uveítis, casi el 90%, eran menores de 6 años. Además, de los 13 pacientes que presentaban uveítis, un 61,5% de los pacientes eran mujeres, frente al 38,4% hombres, lo cual no es una diferencia tan significativa como se pudo encontrar en el estudio que se realizó en el Hospital 12 de Octubre de Madrid, en el que la incidencia en mujeres fue del 79%. (4)

La forma de uveítis más común en la AIJ es la uveítis anterior crónica (UAC), que a diferencia de la uveítis anterior aguda (UAA), es asintomática y no asocia dolor, fotofobia o hiperemia del ojo (4,16). En nuestra muestra, sin embargo, el tipo de uveítis más común fue la UAA, con una frecuencia del 38,5% (n= 5), mientras que, para la UAC tanto bilateral como unilateral del ojo derecho, la frecuencia encontrada fue del 23,1% (n= 3). Esto concuerda con lo expuesto en el párrafo siguiente, ya que la UAA suele ser frecuentemente unilateral, y así se explica el hecho de que en nuestro medio se encuentre sobre todo afectación en uno de los ojos, predominantemente en el derecho.

Si tuviéramos en cuenta la afectación unilateral o bilateral de la uveítis, en un estudio realizado en el Hospital 12 de Octubre de Madrid, encontramos que lo más frecuente fue la afectación bilateral, en un 53% (4). En nuestro medio, sin embargo, lo más prevalente fue la afectación unilateral: el 53,6% del grupo de pacientes con uveítis tuvieron afectación unilateral del ojo derecho, frente al 30,8% cuya uveítis era de carácter bilateral.

Respecto a las complicaciones asociadas a la uveítis, la frecuencia de cataratas y de sinequias ronda el 6-75% y el 35-75% respectivamente (18). En nuestro estudio, la incidencia de este tipo de complicaciones fue del 3,8% para cada una de ellas, apareciendo en un total de 4 pacientes. Este porcentaje por lo tanto es menor en el contexto de todas las uveítis de la muestra, aunque si habláramos únicamente de las uveítis crónicas la incidencia de sinequias quedaría reducida a 0 pacientes y la de cataratas a 1 paciente. Estos resultados podrían deberse al tamaño pequeño de la muestra o a un manejo diferente/más adecuado de los pacientes.

En ciertos estudios se habla incluso de la posibilidad de que la introducción del MTX en el tratamiento de la AIJ ha podido ayudar a mejorar la forma de manifestación de la uveítis como afectación extraarticular de esta patología. Se ha observado un descenso de la pérdida de agudeza visual debida a la uveítis relacionada con la AIJ desde antes del año 1900 hasta hoy en día del 20-40% (previamente al uso de MTX: incidencia de 22-66%, posteriormente 3-25%) (23). En nuestro estudio, la disminución de la agudeza visual se objetivó en 8 pacientes (15,4%), de los cuales el 87,5% había recibido tratamiento con MTX.

Si hacemos una interpretación de nuestros datos buscando diferencias en el desarrollo de uveítis habiendo recibido MTX o no, encontramos que dentro de los pacientes con uveítis el 53,8% no habían recibido tratamiento con MTX, frente al 46,2% que sí, por lo que no parece que en nuestra muestra la inclusión o no de MTX en el tratamiento redujera el desarrollo de uveítis.

8.1. Limitaciones del estudio

Dentro de las limitaciones del estudio nos encontramos con que existía una falta de datos en alguno de los informes para alguna de las variables incluidas, que podría limitar la interpretación de los resultados en alguna de ellas.

9. CONCLUSIONES

- En nuestro medio, el perfil de AIJ mayoritario son niñas, con debut a los 2 años, ANA positivos y AIJ oligoarticular.
- Más de la mitad de los pacientes con diagnóstico de AIJ recibía en la última visita tratamiento con fármacos biológicos.
- El desarrollo de uveítis en los niños con AIJ se da en menos del 20%, y la forma de AIJ más frecuente en relación con esto es la oligoartritis.
- La mayoría de las uveítis relacionadas con la AIJ se presentan a edades menores de 6 años, y hay una mayor incidencia de uveítis en las mujeres, tanto en las asociadas a AIJ como en las que no.
- La uveítis más frecuente en nuestro medio es la UAA de afectación unilateral, predominantemente en el ojo derecho.
- La mitad de los pacientes con perfil HLA-B27 positivo desarrolló posteriormente uveítis. El perfil inmune mayoritario de las uveítis en nuestro estudio fue HLAB-27 negativo, ANA positivo y FR negativo.
- La mayoría de las uveítis no desarrollaron complicaciones oftalmológicas, incluyendo cataratas o sinequias.
- La mayoría de los pacientes con uveítis reciben tratamiento con corticoides tópicos, y evolucionan a remisión, no siendo necesario el tratamiento biológico.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Arocena J. de Inocencio, Alcobendas Rueda, R.M.). Diagnóstico diferencial de artritis | Pediatría integral [Internet]. Pediatría Integral. 2022. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2022-05/diagnostico-diferencial-de-artritis/>
2. Villa-Forte, Alexandra. Dolor en múltiples articulaciones - Trastornos de los tejidos musculoesquelético y conectivo [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2021. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculoesquel%C3%A9tico-y-conectivo/dolor-en-y-alrededor-de-las-articulaciones/dolor-en-m%C3%BAltiples-articulaciones>
3. 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. febrero de 2004;31(2):390-2.
4. Huguet Rodríguez B, Ortueta Olartecoechea AI, Seoane Sanz A, Tejada Palacios P, de Inocencio Arocena J. Morbilidad de la uveítis asociada a artritis idiopática juvenil: la enfermedad silente. An Pediatría. 1 de noviembre de 2022;97(5):356-8.
5. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. The Lancet. 3 de marzo de 2007;369(9563):767-78.
6. Ross E. Petty, Ronald M. Laxer, Lucy R. Wedderburn. Chapter 15 - Juvenile Idiopathic Arthritis. En: Textbook of Pediatric Rheumatology, Seventh Edition (2016). 7.ª ed. Elsevier; 2016. p. 188-204.
7. Arocena J de I, Gascón CU. Artritis idiopática juvenil. Criterios de clasificación. Índices de actividad. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:27-36.
8. Camba AR, Loza SM, Gascón CU. Artritis idiopática juvenil oligoarticular. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:37-47.
9. Zariyova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. Pediatr Rheumatol Online J. 23 de agosto de 2021;19:135.
10. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. The Lancet. 18 de junio de 2011;377(9783):2138-49.
11. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. Balk Med J. marzo de 2017;34(2):90-101.
12. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis,

Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res.* abril de 2022;74(4):521-37.

13. McKinney, J Kevin, Gregori Z Ninel. ¿Qué es la uveítis? - American Academy of Ophthalmology [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2022. Disponible en: <https://www.aaopt.org/salud-ocular/enfermedades/que-es-la-uveitis>
14. Calvo Hernández LM, Bautista Salinas RM, Suárez Cabrera M. Uveítis: Un reto para el internista. *An Med Interna.* marzo de 2008;25(3):141-8.
15. Bravo Mancheño, B. Protocolo de seguimiento y tratamiento de la uveítis asociada a la artritis idiopática juvenil. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2:101-14.
16. Ross E. Petty, Ames T. Rosenbaum. Chapter 22: Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. En: *Textbook of Pediatric Rheumatology, Seventh Edition* (2016). 7.ª ed. Elsevier; 2016. p. 274-84.
17. Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C, Kotaniemi K, Minden K. Review for Disease of the Year: Epidemiology of Juvenile Idiopathic Arthritis and its Associated Uveitis: The Probable Risk Factors. *Ocul Immunol Inflamm.* 1 de junio de 2013;21(3):180-91.
18. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J, Section on Rheumatology, Section on Ophthalmology. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* mayo de 2006;117(5):1843-5.
19. Rodríguez del Águila M del M, Pérez Vicente S, del Castillo LS, Amelia Fernández Sierra M. Cómo elaborar un protocolo de investigación en salud. *Med Clínica.* 1 de septiembre de 2007;129(8):299-302.
20. Holland GN, Denove CS, Yu F. Chronic Anterior Uveitis in Children: Clinical Characteristics and Complications. *Am J Ophthalmol.* 1 de abril de 2009;147(4):667-678.e5.
21. Smith JA, Mackensen F, Sen HN, Leigh JF, Watkins AS, Pyatetsky D, et al. Epidemiology and Course of Disease in Childhood Uveitis. *Ophthalmology.* 1 de agosto de 2009;116(8):1544-1551.e1.
22. Chylack LT. The ocular manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* marzo de 1977;20(2 Suppl):217-23.
23. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum.* febrero de 2007;56(2):647-57.
24. Brewerton DA, Nicholls A, Caffrey M, Walters D, James DCO. ACUTE ANTERIOR UVEITIS AND HL-A 27. *The Lancet.* 3 de noviembre de 1973;302(7836):994-6.

11. ANEXOS

11.1. Carta aprobación por el Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias.

GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Principado de Asturias
CONSEJERÍA DE SALUD	Hospital Universitario Central de Asturias
	N-1, S3.19
	Avda. de Roma, s/n
	33011 Oviedo
Dirección General de Calidad, Transformación y Gestión del Conocimiento	Tfno: 9851079 27 (ext. 37927/38028), ceim.asturias@asturias.org

Oviedo, 7 de febrero de 2023

El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación (Trabajo Fin de Grado) T.F.G. –cód CEImPA 2023.047, titulado "Frecuencia y morbilidad de la uveítis asociada a la artritis idiopática juvenil". Investigador Principal Julián Rodríguez Suárez y Sara Murias Loza, Hospital Universitario Central de Asturias. Alumna Inés García Moutas.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Se acepta la exención HIP/CI (base de datos anonimizada).

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: PABLO ISIDRO MARRÓN
Secretario del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias

