

# TESIS DOCTORAL

Estudio multidisciplinar de las causas sistémicas de uveítis en 500 pacientes adultos en Navarra



*Patricia Fanlo Mateo*



UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA

Departamento de Ciencias de la salud

Tesis Doctoral

Estudio multidisciplinar de las causas sistémicas de uveítis en 500 pacientes  
adultos en Navarra

Patricia Fanlo Mateo





Memoria que presenta para la obtención del grado de Doctor, la Licenciada en Medicina y Cirugía, Patricia Fanlo Mateo.

Los abajo firmantes:

Don Gregorio Tiberio López, Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario de Navarra,

Doña Henar Heras Mulero, Facultativo especialista de Oftalmología del Complejo Hospitalario de Navarra,

Y Don Gerard Espinosa Garriga, Consultor del Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Clinic de Barcelona,

CERTIFICAN:

Que Dña. Patricia Fanlo Mateo ha realizado el trabajo “Estudio multidisciplinar de las causas sistémicas de uveítis en 500 pacientes adultos en Navarra” bajo nuestra dirección para obtener el grado de Doctor.

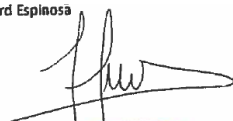
Pamplona Abril del 2017

Fdo:

Gregorio Tiberio-López



Gerard Espinosa



Henar Heras-Mulero





## Agradecimientos

A mi pareja Laureano por ayudarme a saltar el charco cuando parecía un océano.

A mis padres y hermanos porque han sido la red que nunca me ha permitido caer.

A mis amigas por sus risas y buenos momentos que me han hecho el camino más ameno.

A mis directores de tesis, en especial a la Doctora Henar Heras que ha sido los ojos de estas uveítis y al Doctor Gerard Espinosa que ha sido la cabeza, porque sin ellos este trabajo no podría haber salido a flote.

Al Dr. Alfredo Adán, gracias por su ciencia.

A la profesora de estadística de la UPNA Elena Abascal, que ha puesto orden en el caos.

A Sara Aldaz por su inestimable ayuda prestada a la hora de la traducción de artículos.

Al Dr. Gregorio Tiberio López por su tiempo y su paciencia.

Al Dr. Lucio Pallarés y a la junta directiva del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna por su generosidad y apoyo en este proyecto, así como a todos los compañeros internistas dedicados al mundo de la uveítis que han colaborado.

Finalmente, a todos los compañeros de la Unidad Multidisciplinar de Uveítis y de los Servicios de Medicina Interna y Oftalmología del Complejo Hospitalario de Navarra y a todos los pacientes que han participado en este estudio, porque sin ellos verdaderamente no habría estudio .

A todos, muchas gracias.

Patricia Fanlo Mateo



## Índice

	Página
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	13
<b>1.1-Importancia de las uveítis</b>	16
<b>1.2-Epidemiología de las uveítis</b>	17
1.2.1-Epidemiología de las uveítis en España y comparación con otras series europeas	19
<b>1.3-Unidades Multidisciplinares de Uveítis</b>	22
1.3.1-El papel del oftalmólogo	25
1.3.2-El papel del experto no oftalmólogo	26
1.3.3-Sólo existe una consulta de uveítis	28
1.3.4-Hablar en un mismo idioma	28
1.3.5-Abordaje multidisciplinar	28
1.3.5.1-Historia clínica y exploración	
1.3.5.2-Exploraciones complementarias	
1.3.5.3-Estudio mínimo	
1.3.5.4-Etiología infecciosa versus etiología autoinmune	
1.4-Unidades Multidisciplinares en España	34
1.5-Unidad Multidisciplinar del Complejo Hospitalario de Navarra	36
<b>2. HIPÓTESIS</b>	41
<b>3. OBJETIVOS</b>	45
3.1-Objetivo primario	
3.2-Objetivo secundario	
<b>4. ARTÍCULO PUBLICADO</b>	49
<b>5. COMENTARIO</b>	59
<b>6. DISCUSIÓN</b>	63
<b>7. CONCLUSIONES</b>	69
<b>8. BIBLIOGRAFIA</b>	73
<b>9. OTRAS PUBLICACIONES y COMUNICACIONES A CONGRESOS</b>	81



## Diccionario de abreviaturas

- AGF**: angiografía fluoresceínica
- AMPPE**: *Acute multifocal placoid pigment epitheliopathy*
- ANA**: anticuerpos antinucleares
- Birdshot**: coroidoretinopatía en perdigonada de Birdshot
- CD-20**: *cluster* de diferenciación 20
- CHN**: Complejo Hospitalario de Navarra
- CTLA-4**: *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*
- EA**: espondilitis anquilopoyética
- EB**: enfermedad de Behçet
- EM**: esclerosis múltiple
- ENO**: especialista no oftalmólogo
- Fuchs**: iridociclitis heterocrómica de Fuchs
- GEMU-SEDU**: grupo español multidisciplinar de uveítis/Sociedad Española de uveítis
- HLA**: antígeno leucocitario humano.
- IGRA**: *interferon- $\gamma$  release assay*
- IL-1**: interleucina 1
- IL-6**: interleucina 6
- IL-17**: interleucina 17
- IFN- $\alpha$** : interferón alfa
- LES**: lupus eritematoso sistémico
- OCT**: tomografía de coherencia óptica
- PAN**: panuveítis
- PCR**: reacción en cadena de la polimerasa
- PPD**: prueba cutánea de derivado proteico purificado
- SEIO**: Sociedad Española de Inflamación Ocular
- SPHO**: síndrome de presunta histoplasmosis ocular
- SNRA**: síndrome de necrosis retiniana aguda
- SOE**: síndromes oculares específicos
- TNF alfa**: factor de necrosis tumoral alfa
- UA**: uveítis anterior
- UI**: uveítis intermedia
- UMU**: unidad multidisciplinar de uveítis
- UP**: uveítis posterior
- VIH**: virus de la inmunodeficiencia humana
- VKH**: enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada
- VSG**: velocidad de sedimentación globular





# 1. Introducción



## 1. Introducción

Úvea es un término latino que significa uva. La analogía se explica al tener el ojo una forma esférica y de color marrón que recuerda a una uva con el nervio óptico como tallo<sup>1</sup>.

El tracto uveal está localizado entre la cornea-esclera y el neuroepitelio y está delimitada por el iris en su parte anterior, el cuerpo ciliar en la parte media y la coroides por la parte posterior (Figura 1)<sup>2</sup>.

Desde el punto de vista embriológico, deriva del neuroectodermo, la cresta neural y los canales vasculares<sup>3</sup>.

**Figura 1.** Anatomía ocular<sup>4</sup>

### Terms used in the text

**Cells and flare**—findings on slit lamp examination: cells imply the presence of leukocytes within the anterior, posterior, or vitreous chambers; flare represents increased protein in the intraocular fluids

**Synechiae**—inflammatory adhesions between the iris and cornea (anterior synechiae) or the iris and lens (posterior synechiae)

**Iritis/cyclitis/iridocyclitis**—inflammation of the iris (iritis), ciliary body (cyclitis) or both (iridocyclitis)

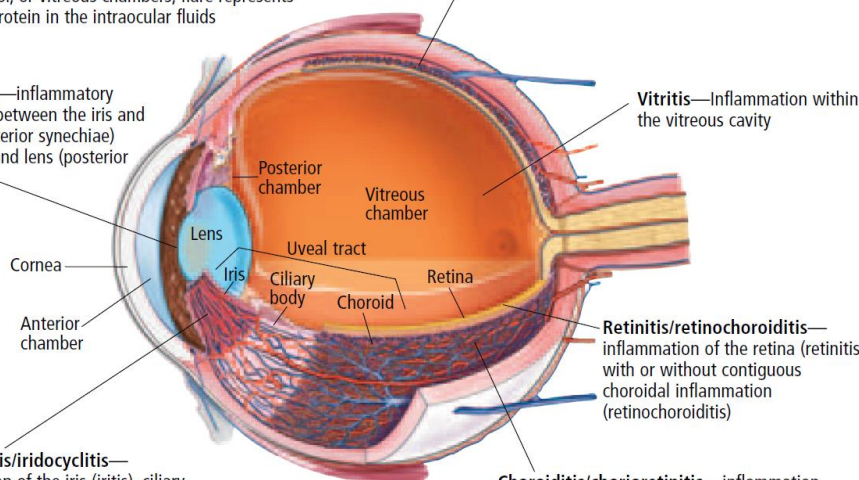
**Uveitis**—inflammation of the uveal tract (iris, ciliary body, choroid)

**Vitritis**—Inflammation within the vitreous cavity

**Retinitis/retinochoroiditis**—inflammation of the retina (retinitis) with or without contiguous choroidal inflammation (retinochoroiditis)

**Choroiditis/chorioretinitis**—inflammation involving the choroid primarily (choroiditis), with or without contiguous involvement of the retina (chorioretinitis)

CCF  
©2005



En la parte anterior, el iris controla la cantidad de luz que alcanza la retina. El cuerpo ciliar es el responsable de la producción de humor acuoso. El músculo ciliar es el músculo efector de la acomodación, al cambiar la curvatura del cristalino a través de la fibras del ligamento zonular del mismo. Además, la contracción de dicho músculo abre el espacio de la malla trabecular y facilita la

salida del humor acuoso. La coroides con su rico plexo vascular y alto flujo, es la única fuente de vascularización que riega la parte externa de la retina.

Las uveítis son procesos o condiciones inflamatorias en la úvea<sup>5</sup>. Esta inflamación puede ocurrir como consecuencia de diversos estímulos y en situaciones fisiológicas puede llegar a ser una respuesta protectora a agentes externos.

### **1.1. Importancia de las uveítis**

A pesar de ser una patología poco prevalente, la importancia de la uveítis se explica por diversas razones. La primera de ellas es la gravedad de las secuelas que provoca. Actualmente, se considera una enfermedad grave y la causa de aproximadamente el 5 al 20% de casos de ceguera legal y el 10% de todos los casos de trastornos visuales<sup>3</sup>. A nivel de Estados Unidos (EEUU) origina 30.00 nuevos casos de ceguera legal<sup>5</sup> y es la cuarta causa más frecuente de discapacidad visual entre la población de edad trabajadora en los países desarrollados<sup>6-8</sup>. En los países en vías de desarrollo es la causa de hasta el 25% de los casos de ceguera.

Otro punto importante es el elevado coste económico y social que conlleva este tipo de patología a consecuencia de su morbilidad. La mayoría de los pacientes diagnosticados de uveítis son pacientes en edad laboral activa, que precisan en muchas ocasiones de tratamientos farmacológicos a largo plazo, con efectos secundarios nada despreciables y que deben acudir a un seguimiento en visitas médicas. Todo ello conlleva pérdidas en la productividad laboral. En Francia se realizó un estudio en el que el coste medio directo del seguimiento de pacientes con uveítis era de 3.403€ por paciente, de los cuales 2.889€ eran debidos a ingresos hospitalarios<sup>9</sup>. En EEUU los costes medios anuales se valoraron en 8.450\$ en pacientes con uveítis no infecciosa<sup>10</sup>. En nuestro país y sobre un total de 9.398 uveítis no infecciosa el coste total fue de 77.834.282,10€, de los cuales el tratamiento farmacológico inicial fue el recurso más costoso (valorado en 43.602.359,29€, el 56% del total), seguido del tratamiento quirúrgico de las complicaciones (8.367.420.43 €, el 10,7% del total). El coste medio anual por paciente (costes directos) se situó entre 6.000 y 19.000€. Estas cifras son más

elevadas que las de los costes de enfermedades más prevalentes como la hipertensión arterial (1.200 €) o la diabetes tipo 2 (1.305 €), pero se sitúan por debajo de los costes que puede suponer el cáncer (24.800 €)<sup>11</sup>.

Otro aspecto importante es que las uveítis pueden ser secundarias a una larga lista de agentes causales. Hasta en un 60% de las series la principal causa identificada es una enfermedad sistémica<sup>12</sup>. Es evidente que de cara a evitar en la medida de lo posible el déficit visual permanente, es primordial intentar identificar la causa de la uveítis. Existe una amplia variabilidad epidemiológica de las causas de uveítis en función de la edad, la raza, el sexo y la predisposición genética que pueden ayudar a la hora de realizar el diagnóstico diferencial. La incidencia y prevalencia de los distintos tipos de uveítis difiere según las diversas regiones del mundo. En países desarrollados, la incidencia se estima entre 17-45 casos por 100.000 habitantes/año con una prevalencia aproximada de 38-714 casos por 100.000 habitantes<sup>13</sup>.

En este sentido, y debido a la variedad de posibles etiologías, la implementación de unidades multidisciplinarias de uveítis es un nuevo modelo de gestión para el manejo de esta patología<sup>14</sup>. Estas unidades están coordinadas por especialistas de Oftalmología y en ellas intervienen especialistas de Medicina Interna, Reumatología o Inmunología Clínica que valoran de forma conjunta a los pacientes, lo que constituye una herramienta clave tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de esta patología.

## **1.2. Epidemiología de la uveítis**

Como se ha comentado anteriormente, la incidencia de las uveítis en países desarrollados es de 17-52 casos por 100.000 habitantes/año con una prevalencia de 38 a 714 casos por 100.000 habitantes<sup>15,16</sup>.

La uveítis afecta generalmente a adultos jóvenes, el 60-80% de los pacientes de los estudios se encuentran entre la tercera y sexta década de la vida, con una edad media de presentación entre 35 y 45 años<sup>13</sup> y son menos frecuentes en niños y ancianos. En niños constituyen el 5-16% de los casos y en ancianos del 6 al 20% .

Existen una serie de factores que limitan la interpretación de los datos de los estudios epidemiológicos (Tabla 1)<sup>13</sup>.

**Tabla 1.** Incidencia y prevalencia de la uveítis en diferentes estudios<sup>13</sup>.

Región	Población	Periodo	Número de individuos	Incidencia (100.000 personas/año)	Prevalencia (por 100.000 personas)
Rochester Minnesota EEUU <sup>15</sup>	Población residente	1945-1954	29.885	17	204
Johannesburg, Sudáfrica <sup>17</sup>	Comunidad Bantu	1971-1973	652.259	25	-
Turku, Finlandia <sup>18</sup>	Único centro	1980-1982	459.515	22.6	75.4
Andra, Pradesh, India <sup>19</sup>	Población residente	1996-1997	3.500.000	-	714.3
Northern California EEUU <sup>20</sup>	Múltiples centros	1998-1999	731.895	52	114.5

Algunos de estos factores son el diferente origen de los datos en el sentido de que los centros sean de referencia o no. En los primeros, la población suele ser menos representativa de la población general ya que a estos centros se derivan los casos de mayor dificultad diagnóstica o los más graves, por lo que es frecuente encontrar mayor número de UP y de PAN. Al contrario, en los centros menos especializados, la incidencia de UA es mayor<sup>21</sup>.

Otro punto a tener en cuenta es el diseño del estudio. Los prospectivos presentan la ventaja de ser más precisos y es más difícil equivocarse en la clasificación, pero los gastos suelen ser mayores<sup>13</sup>. El período de tiempo del estudio es importante pues el patrón de las uveítis puede cambiar a lo largo de la evolución en una misma población (se describen nuevas entidades, los criterios diagnósticos evolucionan y aparecen nuevas pruebas diagnósticas<sup>13</sup>).

Aunque la mayoría de los estudios de uveítis utilizan las clasificaciones estandarizadas de la IUSG<sup>22</sup> y del grupo SUN<sup>23</sup>, existe una gran heterogeneidad en los criterios diagnósticos, una falta de uniformidad en los sistemas de clasificación y en las definiciones de determinadas uveítis<sup>13</sup>.

Finalmente la organización sanitaria y el acceso a la misma es diferente de un país a otro y es sabido que las causas de uveítis varían en función de la población estudiada y dependen de criterios geográficos, ecológicos, raciales y socioeconómicos<sup>24</sup>.

Por lo tanto el patrón de las uveítis y sus secuelas varían sobre todo entre los países desarrollados y subdesarrollados o en vías de desarrollo. La incidencia de ceguera debida a uveítis en los primeros varía del 3 al 10%, en Europa la incidencia de ceguera por uveítis se estima entre el 3 y el 7% y en EEUU el 10%<sup>25</sup>. Al contrario, en los países subdesarrollados el porcentaje de ceguera por uveítis asciende hasta el 25%<sup>13</sup>.

### **1.2.1 Epidemiología de las uveítis en España y comparación con otras series europeas**

En nuestro país, uno de los estudios más recientes ha estimado una incidencia anual de 51,91 casos/100.000 habitantes y una prevalencia de 144,85 /100.000 habitantes<sup>26</sup>.

Desde el primer estudio publicado en España sobre uveítis del año 1982 por García Cruz y cols<sup>27</sup> hasta el actual estudio del 2015 realizado por Llorenç y cols<sup>28</sup>, se contabilizan un total de 8 estudios en los últimos 37 años (Tabla 2). El número de estudios no ha sido muy prolijo y además la mayoría de ellos provienen de centros de Madrid y Barcelona. Lo que sí se puede apreciar es el aumento considerable y progresivo en el número de casos descritos en cada estudio (desde los 107 casos en el primero<sup>27</sup> hasta los 1022 pacientes del estudio de Llorenç y cols<sup>28</sup>).

Un dato importante es el descenso progresivo del porcentaje de uveítis idiopáticas o no clasificadas. En los estudios de la década de los 80, éstas se situaban en el 42%<sup>27</sup> y 44%<sup>29</sup> respectivamente, mientras que el último estudio sólo constituyen el 26%<sup>28</sup>. Este descenso se explica por la mejora en las pruebas diagnósticas y ha sido fundamental la implantación de unidades multidisciplinares en centros de referencia.

Como se puede comprobar en la tabla 2, la edad media al diagnóstico se ha mantenido similar en todos los estudios a lo largo del tiempo y existe un predominio del sexo femenino en los últimos cuatro estudios publicados<sup>26,28,30,31</sup>.

En cuanto al porcentaje de pacientes extranjeros, dato sólo recogido en 4 estudios, el más alto pertenece al último de Llorenç y cols<sup>28</sup> en el que llega hasta el 22%. El aumento del porcentaje de la inmigración ha hecho que exista un cambio en los patrones de la enfermedad<sup>32</sup>.

La UA es la localización más frecuente en todos los estudios y la UI la menos frecuente con la salvedad de los estudios de Juberias y cols.<sup>33</sup> y de Prieto del Cura y cols.<sup>31</sup> donde tienen un porcentaje similar a la PAN o incluso superior.

Las formas unilaterales son más frecuentes en la mayoría de los estudios con la excepción del estudio de Llorenç y cols del 2012<sup>26</sup> en el que las bilaterales son más frecuentes. El patrón agudo o agudo recurrente es el más frecuente aunque este dato sólo se ha descrito en 2 estudios.

La frecuencia de la UA varía en diferentes estudios (tabla 2). Ello podría ser debido al diferente especialista que deriva a los pacientes a la consulta de oftalmología o al hecho que los casos de UA, debido a su curso en general más indolente, son seguidos en centros de segundo nivel<sup>28</sup>. Por el contrario, la PAN y UP como formas más graves y agresivas precisan de un seguimiento oftalmológico más frecuente y más especializado.

El patrón de distribución anatómica en el último estudio de Llorenç y cols<sup>26</sup> es similar al publicado en otras series de centros terciarios europeos como los de Italia<sup>34</sup> y Alemania<sup>35</sup>. La UI es la forma con, en general, menor prevalencia, similar a otros estudios europeos<sup>34</sup>. En algunos de ellos como el de Jakob y cols<sup>35</sup>, esta prevalencia es superior. Esto podría ser debido a la mayor incidencia de EM en esta área geográfica alemana. Otro dato interesante es el elevado porcentaje de Fuchs en población alemana<sup>35</sup> (13.2%) y británica<sup>36</sup> (6.9%) comparada con la prevalencia de la mayoría de estudios españoles que se sitúa alrededor del 1%. Ello puede sugerir que factores étnicos o medioambientales, más allá del papel del virus de la rubeola, pueden estar implicados en la patogénesis de este tipo de uveítis.



**Tabla 2.** Estudios de epidemiología y caracterización de uveítis en distintas áreas geográficas de España.

	Madrid 1982 <sup>27</sup>	Salamanca 1986 <sup>29</sup>	Barcelona 1991 <sup>37</sup>	Castilla y León1997 <sup>33</sup>	Madrid 1997 <sup>30</sup>	Madrid 2009 <sup>31</sup>	Barcelona 2012 <sup>26</sup>	Barcelona 2015 <sup>28</sup>
Nº pacientes	107	102	200	297	407	398	416	1022
Periodo de inclusión (años)	1977-79	1981-84	1981-88	1993-96	1992-96	2000-07	2009-10	2009-12
Edad de inclusión (años)	30,4	4-78	36,8	39,8±14,2	42 ±16	44	46	45±18,3
Sexo (% mujeres)	51,40	44,6	48	48	53,8	53	58	54
Extranjeros (%)	ND	0	ND	10	ND	ND	14	22
Localización(%)								
Anterior	43,9	68,6	61	50,2	60,8	58,1	36	52
Posterior	29,9	19,6	20,5	29,6	13,2	24,5	31	23
Panuveítis	21,5	9,8	15	10,1	19,4	7,8	24	15
Intermedia	4,7	1,9	3,5	10,1	6,6	9,7	9	9
Lateralidad(%)								
Bilateral	47,66	ND	ND	38,7	ND	37,3	56	41
Unilateral	52,33	ND	ND	61,3	ND	62,7	44	59
Patrón temporal (%)								
Aguda	ND	ND	ND	17,5	ND	42	ND	ND
Recurrente	ND	ND	ND	63,6	ND	24,9	ND	ND
Crónica	ND	ND	ND	18,9	ND	33,2	ND	ND
Etiología (%)								
No clasificadas	42,1	44	50,5	26,9	33,5	26,9	20	26
Sistémica no infecciosa	ND	23,5	22	ND	ND	25,9	26	25
Infecciosa	ND	32,3	15	ND	ND	28,1	31	29
SOE	ND	ND	ND	ND	ND	13,7	23	20
Otras causas	ND	ND	ND	ND	ND	5,4	ND	ND

Abreviaturas: ND: no descrito, SOE: síndromes oculares específicos

La principal causa de uveítis en el estudio de Llorenç y cols<sup>28</sup> es la infección por herpes virus (12%) fundamentalmente en la localización anterior que supone el 20%. Esta frecuencia es mayor que en otros estudios previos realizados en nuestro país como el de Santín y cols<sup>37</sup> (2%) y Bañares y cols<sup>30</sup> (2,7%) pero similar al descrito en series de Suiza<sup>16</sup>, Francia<sup>8</sup> e Italia<sup>34</sup>. Esta diferencia puede ser debido a la implementación de pruebas diagnósticas específicas como la realización de PCR para herpes en humor acuoso. Esta técnica ha supuesto una herramienta muy útil para el diagnóstico de las uveítis herpéticas.

La uveítis asociada a tuberculosis fue más frecuente también en el estudio de Llorenç<sup>28</sup> (5%) comparado con las series españolas<sup>30,37</sup>, pero similar a lo descrito en series francesas<sup>8</sup> o italianas<sup>34</sup>. Este aumento en el porcentaje en España de este tipo de uveítis podría ser debido a la inclusión de esta etiología en los estudios más recientes y al aumento de la población inmigrante<sup>38</sup>.

La toxoplasmosis constituye el 7% de todas las causas y el 24% de las UP en el estudio de Llorenç y cols<sup>28</sup>. Este porcentaje es similar al descrito en la serie de Bañares y cols<sup>30</sup> y menor al de la serie francesa<sup>8</sup> en la que alcanza el 11.8% del total.

La EA (5%) y EB (5%) son las principales etiologías sistémicas no infecciosas seguida de la sarcoidosis, confirmada o probable, (3%) en la serie de Llorenç y cols<sup>28</sup> con porcentajes similares a otras series españolas<sup>30,37</sup>.

Los casos de Birdshot constituyen el 3% del total de las uveítis, es la segunda causa más frecuente de UP (15%) y la segunda de los SOE<sup>28</sup>, con porcentajes más elevados de los encontrados en estudios previos españoles<sup>30,37</sup>, pero similar a los descritos en la serie francesa (4,4%) de Bodahi y cols<sup>8</sup>.

Un punto importante que explica las diferencias en las prevalencias es el hecho de que en estudios recientes se han incorporado etiologías como la asociada a tuberculosis o que en estudios antiguos se contemplaban como etiología los casos en relación a foco infeccioso de vecindad<sup>27,29</sup>.

### **1.3. Unidades Multidisciplinares de Uveítis**

Tal como se ha comentado con anterioridad, desde el punto de vista etiológico las uveítis pueden deberse a causas infecciosas, no infecciosas, que a su vez pueden estar asociadas o no a enfermedades sistémicas, los síndromes mascarada (neoplásicos o no) y, finalmente, encuadrarse en las no clasificadas en las que después de una aproximación diagnóstica completa no es posible colocarla en ninguno de los grupos anteriores. Esta variedad de etiologías explica el hecho de que la uveítis requiera, en ocasiones, un verdadero esfuerzo a la hora de atribuirle una causa. Por otra parte, implica que la colaboración con el ENO en un mismo ámbito de trabajo sea, sin ninguna duda, la mejor aproximación diagnóstica y terapéutica que se puede ofrecer a este tipo de pacientes. Por tanto, la creación de unidades de uveítis que aseguren el abordaje multidisciplinar es fundamental en el diagnóstico y tratamiento de estos enfermos.

La necesidad de la valoración de las uveítis por un ENO y la creación de las unidades multidisciplinarias de uveítis apareció por primera vez en las

publicaciones científicas a mediados de los años 80. En 1984, Wulle y Reichel<sup>39</sup> llevaron a cabo un estudio en el que demostraron que la realización de un examen conjunto planificado entre oftalmólogo, internistas y especialistas de otros servicios redujo el tiempo de estudio y de los costes.

En 1985, Rosenbaum y cols<sup>40</sup> comparó la inflamación articular con la inflamación en el tracto uveal de tal forma que, si por medio de la observación de la distribución de la artritis, el análisis del líquido articular y la apariencia radiológica se podía llegar a una aproximación diagnóstica, por qué no mediante el examen de la úvea se podía orientar al ENO en la causa de la uveítis.

Pero no fue hasta el año 1989, cuando de nuevo Rosenbaum con su artículo publicado en *Archives of Internal Medicine*, destacó la importancia del ENO en la evaluación de los pacientes con uveítis, para poder establecer el diagnóstico a través de la historia clínica y del examen físico de los pacientes<sup>41</sup>. En este artículo, el autor esgrimía varios argumentos para explicar la baja tasa de diagnóstico de enfermedades sistémicas asociadas a uveítis. En primer lugar, las UA eran las que con más frecuencia se asociaban a enfermedades sistémicas como las espondiloartropatías pero dado que la mayoría de ellas se manejaban en la consulta de oftalmología con tratamiento tópico ocular no eran derivadas a la consulta del ENO. En segundo lugar, la probabilidad de derivación al ENO también estuvo condicionada por la intensidad o la persistencia de la inflamación ocular. De esta forma las uveítis leves o que se resolvían en un corto espacio de tiempo no eran derivadas para estudio sistémico.

A partir de la década de los 90 se comienzan a implantar las UMU y a comprobarse el rendimiento en el diagnóstico del ENO. El porcentaje de pacientes con diagnóstico específico llegó a aumentar hasta el 68% con la participación del especialista en medicina interna<sup>42</sup>. El rendimiento o beneficio diagnóstico del ENO fue demostrado de forma fehaciente en el estudio francés de Le Scanff y cols<sup>43</sup> publicado en 2006. En este estudio se compararon 2 cohortes de pacientes con uveítis, una de ellas histórica de 33 pacientes sólo valorados por el oftalmólogo y otra cohorte prospectiva de 33 pacientes valorados inicialmente por un oftalmólogo y posteriormente derivados al ENO, en este caso al de medicina interna. En la

cohorte histórica el diagnóstico se alcanzó en sólo 10 pacientes (30,3%), mientras que en la cohorte prospectiva con doble consulta, se llegó al mismo en 20 pacientes (60,6%), por lo que las diferencias en cuanto al porcentaje del diagnóstico entre ambos grupos fueron significativas ( $p=0,01$ ). De estos 20 pacientes diagnosticados en la cohorte prospectiva, 5 fueron diagnosticados por el oftalmólogo, 5 por el oftalmólogo e internista y 9 pacientes sólo por el internista. Es decir, se concluyó que el ENO fue útil en el diagnóstico de las uveítis en el 75% de los casos. En otro estudio más reciente el rendimiento diagnóstico del ENO (internista) fue del 58,3%<sup>44</sup>.

Pero la importancia de la figura del ENO no sólo se centra en el diagnóstico sino también en el tratamiento de las uveítis. Una buena parte de ellos se basan en el uso de los glucocorticoides e inmunosupresores convencionales y de forma más reciente, en las nuevas terapias biológicas. En la mayoría de los casos se administran por vía sistémica y pueden ocasionar efectos secundarios graves y que deben conocerse<sup>14</sup>.

Es paradigmático el caso de los glucocorticoides. En el año 1997 se publicó un estudio que mostró que el 75% de los oftalmólogos consultados en el Reino Unido utilizaban esteroides a dosis mayores de 5 mg al día durante más de 3 meses y el 75% de los encuestados no utilizaba tratamiento preventivo para la osteoporosis<sup>45</sup>. Recientemente se han publicado las recomendaciones pretratamiento de un comité de expertos en enfermedad inflamatoria ocular. En el punto 2 se recomienda de forma explícita la consulta a un internista experimentado en el campo de las enfermedades autoinmunes sistémicas y en el uso de tratamientos inmunosupresores y biológicos<sup>46</sup>.

En el caso de las causas infecciosas con afectación ocular de difícil diagnóstico, su tratamiento puede entrañar cierta toxicidad, como es el caso de la inflamación intraocular asociada a tuberculosis. Conant y cols<sup>47</sup> publicaron un estudio en el que todas las uveítis con sospecha de tuberculosis fueron remitidas a un ENO, en este caso infectólogo. Se incluyeron 42 pacientes y en 40 de ellos se inició tratamiento tuberculostático. Al final del tratamiento, se consiguió la mejoría o la estabilidad en el 74% de los pacientes. Los autores concluyeron que la

colaboración multidisciplinar entre un oftalmólogo y un infectólogo permitió un tratamiento más eficaz y seguro de esta patología.

Por todos estos motivos, es evidente que la participación del ENO está plenamente justificada de forma coordinada con el oftalmólogo. Antes de la implementación de las unidades multidisciplinarias el proceso diagnóstico se limitaba a solicitar una interconsulta por parte del oftalmólogo a los servicios médicos del hospital (Medicina Interna/Reumatología), con las dificultades que esto entrañaba, demora del proceso diagnóstico (a veces de incluso meses) y demora en el inicio del tratamiento con el riesgo asociado de más secuelas<sup>48</sup>. Además, existía duplicidad de consultas y de pruebas diagnósticas con los consiguientes costes para el sistema sanitario.

### **1.3.1. El papel del oftalmólogo**

El diagnóstico de la uveítis es puramente oftalmológico y por tanto, es este especialista el que debe tener un papel principal. Mediante la exploración oftalmológica y las técnicas que considere conveniente llegará al diagnóstico de uveítis. Sin embargo, no se debe quedar sólo a este nivel sino que se le debe exigir una serie de datos que son de enorme utilidad para intentar llegar a la causa del proceso de base. Así pues, el oftalmólogo debe definir el tipo de uveítis según el patrón anatómico (anterior, intermedia, posterior o panuveítis), el patrón temporal (aguda, crónica, recurrente), si es uni, bilateral o alternante y describir una serie de características que pueden acompañar a este proceso como su carácter granulomatoso o no o la participación de la coroides o la existencia de vasculitis retiniana<sup>49</sup>.

En este sentido, algunas entidades como la sarcoidosis, la sífilis, las formas asociadas a tuberculosis o a infección de virus herpes se suelen presentar como uveítis granulomatosas. La UP con desprendimiento exudativo de retina es la forma característica en que se presenta la enfermedad de VKH. El LES y la sífilis pueden afectar en forma de UP con vasculitis retiniana con compromiso arterial mientras que en la sarcoidosis o el Birdshot, la afectación es de predominio

venoso.

Todo ello va dirigido a clasificar a los pacientes con uveítis en patrones de presentación concretos que están relacionados con etiologías específicas. Datos demográficos como la edad de presentación, el sexo y de la historia clínica permitirán establecer una lista de posibles etiologías. Por tanto, y en base a todos estos hallazgos, el oftalmólogo debe primero, llegar al diagnóstico de la uveítis y, en segundo lugar, plantear un diagnóstico diferencial. El objetivo debe ser evitar a toda costa interconsultas innecesarias y en especial, del tipo “paciente con uveítis, ruego valoración”.

### **1.3.2. El papel del experto no oftalmólogo**

Un primer punto es definir quién debe ser el ENO que participe en la unidad de uveítis. Dado que la mayoría de etiologías son de tipo inflamatorio o autoinmune, los especialistas involucrados pueden ser reumatólogos, inmunólogos clínicos o internistas. Con independencia de la especialidad, el interés y sobre todo la experiencia en este tipo de patologías son dos requisitos indispensables. En algunos casos especiales como la sospecha inicial de una enfermedad desmielinizante o inflamatoria intestinal, el receptor final del paciente debe ser el especialista responsable de estas patologías como el neurólogo o el digestólogo. Aún en estos casos, la participación del internista detectando trastornos neurológicos o en el hábito deposicional que el oftalmólogo puede pasar por alto puede ser fundamental.

El abordaje diagnóstico sistémico de los pacientes con uveítis puede plantearse de dos maneras diferentes: realizar un estudio exhaustivo en todos ellos o sólo en aquéllos que presenten algún dato adicional en la historia clínica o en la exploración física. Es evidente que la primera aproximación es más completa pero con toda seguridad no es coste-efectiva y representa una pérdida de dinero y de tiempo<sup>50</sup>. Además se corre el peligro de sobrediagnosticar pacientes al encontrar alteraciones que no tienen ninguna relación con el proceso oftalmológico. Recordar el conocido axioma de que “el que no sabe lo que busca no entiende lo que encuentra”. Por otra parte, realizar un estudio etiológico sólo a los enfermos

que presenten alguna manifestación sistémica corre el peligro de infradiagnosticar pacientes ya que en algunas enfermedades como la sarcoidosis, el ojo puede ser el primer y único órgano afectado. Por tanto, la decisión de iniciar el estudio etiológico se debe individualizar y dependerá de la sospecha del oftalmólogo y de los datos que el ENO obtenga al llevar a cabo una historia clínica específica y una exploración física completa por aparatos<sup>50</sup> (Figura 2).

**Figura 2.** Organización de una consulta multidisciplinar de uveítis





### **1.3.3. Sólo existe una consulta de uveítis**

Para que el abordaje multidisciplinar y la unidad de uveítis funcione de forma satisfactoria, es muy importante que los especialistas involucrados lleven a cabo la asistencia en la misma consulta<sup>49</sup>. Ello facilita y agiliza el contacto entre ambos a la hora de decidir el tipo y orden de exploraciones complementarias a realizar pero también el tipo de tratamiento a instaurar y ahorra tiempo y molestias al paciente, evitando su desplazamiento entre diferentes consultas.

### **1.3.4. Hablar el mismo idioma**

Otro punto fundamental para el correcto funcionamiento de las unidades de uveítis es que los dos especialistas, oftalmólogo y no oftalmólogo “hablen el mismo idioma”. Ello significa que el segundo debe entender la problemática diagnóstica y terapéutica de las uveítis y debe estar familiarizado con la nomenclatura y acrónimos usados por el oftalmólogo<sup>49</sup> referidos a exploraciones complementarias (AGF, OCT) o a procesos (SNRA, AMPPE). En definitiva, debe adquirir la experiencia necesaria en este campo para trabajar de forma conjunta.

Otro punto importante es que el oftalmólogo debe transmitir los hallazgos oculares y la sospecha diagnóstica de la forma más clara posible y por orden de prioridad y probabilidad a su homónimo. Con ello facilita el proceso diagnóstico y evita exploraciones complementarias innecesarias.

### **1.3.5. Abordaje multidisciplinar**

Queda claro que el abordaje diagnóstico debe ser individualizado y dirigido por la clínica que presente el paciente, tanto a nivel oftalmológico como sistémico.

#### **1.3.5.1. Historia clínica y exploración física**

Tras la valoración oftalmológica y la descripción del patrón de presentación, se comunicarán las posibles causas al ENO que procederá a realizar una historia clínica minuciosa y una exploración física completa por aparatos<sup>50</sup>.

A partir de los datos aportados por el oftalmólogo y de los hallazgos del interrogatorio y el examen físico se puede establecer una prioridad a la hora de



realizar exploraciones complementarias (Figura 3).

**Figura 3.** Proceso diagnóstico multidisciplinar



No es el objetivo de esta tesis ofrecer listas de etiologías más frecuentes en relación a manifestaciones clínicas o demográficas pero sí que es importante tener en cuenta algunos datos generales. Entre ellos, es importante destacar que en general, las uveítis infecciosas son más comunes en las edades extremas de la vida, mientras que las causas no infecciosas son más comunes en edades medias. Además, las formas unilaterales son con más frecuencia agudas y pueden ser infecciosas, mientras que las bilaterales suelen ser crónicas y asociadas a condiciones sistémicas.

Otro dato importante a tener en cuenta es que algunas etiologías son más frecuentes en determinados grupos étnicos. En este sentido, la sarcoidosis es más

frecuente en enfermos de origen afroamericano, la EB en asiáticos y pacientes originarios de la cuenca mediterránea y el VKH en pacientes sudamericanos y asiáticos.

El interrogatorio debe contemplar los viajes recientes a zonas endémicas para descartar determinados agentes patógenos en casos de SPHO, neurorretinitis subaguda difusa unilateral, infestación por coccidios, oncocercosis, cisticercosis o enfermedad de Lyme, entre otras. Estos procesos son infrecuentes en nuestro medio. El contacto con animales puede orientar a procesos infecciosos por toxocara, toxoplasma o brucela y la ingesta de carne cruda a infestación por toxoplasma o *Trichinella spiralis*<sup>49</sup>.

Los hábitos tóxicos como el consumo de drogas intravenosas hacen sospechar en endoftalmitis candidiásica o en posible infección por el VIH. Determinadas prácticas sexuales pueden indicar la posibilidad de una infección luética, por VIH y a otras posibles coinfecciones. Finalmente, algunos fármacos como rifabutina, bisfosfonatos, topiramato, sulfonamidas y corticoides entre otros, se han relacionado con el desarrollo de uveítis.

La historia clínica y la exploración física debe ser completa por aparatos<sup>50</sup>. Ello facilitará la detección de signos o síntomas guía que pueden poner al médico responsable sobre la pista de la etiología más probable de la uveítis. Algunos ejemplos son las aftas orales y/o genitales en la EB, el eritema nodoso en la anterior y en la sarcoidosis, los trastornos del hábito deposicional y la presencia de productos patológicos en las heces en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o en la enfermedad de Whipple, manifestaciones neurológicas sensitivas o motoras en casos de enfermedad desmielinizante o dolor sacroilíaco en espondiloartropatías<sup>49</sup>. En general, una pérdida de apetito y peso, la presencia de fiebre y un estado de salud general malo, deben hacer pensar en uveítis secundarias y obligan al oftalmólogo a remitir al paciente para estudio. Será el criterio del ENO el que valorará el grado de relación causal de estas manifestaciones y la etiología de la uveítis.

De acuerdo a los datos descrito en la literatura, a nivel europeo<sup>51</sup> las causas más frecuentes de UA son la idiopática, seguida de la asociada a la presencia de HLA-

B27 y espondiloartritis, la asociada a espondiloartritis seronegativa, la uveítis herpética, la ciclitis heterocrómica de Fuchs y la sarcoidosis. Respecto a la UI, la mayoría son idiopáticas, seguidas de las asociadas a la sarcoidosis y la EM. La retinocoroidopatía por toxoplasma es la etiología más frecuente de las UP, seguida de la forma idiopática, la sarcoidosis, la EB, el Birdshot, las asociadas a tuberculosis, sífilis, LES y toxocariasis. Finalmente, en los casos de PAN, la idiopática es la más frecuente seguida de la EB, la sarcoidosis, el VKH y la infección por toxoplasma.

#### **1.3.5.2. Exploraciones complementarias**

El objetivo final del abordaje multidisciplinar es obtener el máximo de rentabilidad diagnóstica de las exploraciones complementarias a partir de la información oftalmológica y de los datos clínicos<sup>50</sup>. Una serología de toxoplasma ante una UA aguda unilateral pura en un varón sano sin infección por el VIH probablemente no estaría indicada. Al contrario, en el mismo contexto clínico, la determinación del HLA-B27 y una radiografía de articulaciones sacroilíacas serían obligadas. La petición indiscriminada de una inmunología en un paciente asintomático tendrá un muy bajo valor predictivo y un resultado positivo puede llevar a diagnósticos erróneos de patología autoinmunitaria.

#### **1.3.5.3. Estudio mínimo**

Una situación frecuente es el paciente en el que el oftalmólogo no es capaz de realizar un diagnóstico etiológico claro y en el que la historia clínica y el examen físico no aportan ninguna sospecha. En este caso se recomienda que el estudio mínimo incluya:

a) Reactantes de fase aguda que incluyen VSG y PCR, hemograma completo, bioquímica que incluya función renal, hepática, glucemia, ionograma, proteínas totales, proteinograma y perfil básico de orina. Estas pruebas están encaminadas a detectar posibles procesos infecciosos, linfoproliferativos o de carácter inflamatorio o vasculítico. Su normalidad va en contra de la coexistencia de los mismos. En la mayoría de los casos y de forma aislada, la especificidad de estas

pruebas es escasa. Es el ejemplo de la VSG ó la proteína C reactiva pero hallazgos combinados con una anemia o leucopenia-leucocitosis, alteraciones del sedimento o del proteinograma pueden poner sobre la pista diagnóstica de, por ejemplo, un proceso hematológico.

b) Radiografía simple de tórax para descartar lesiones características de sarcoidosis o de tuberculosis (latente). Con frecuencia, los hallazgos pueden ser asintomáticos como las adenopatías hiliares en el caso de la primera. Respecto a la segunda, es importante conocer si existen lesiones sugestivas de infección pasada de tuberculosis en los pacientes con uveítis dado que la probabilidad de que reciban corticoides es elevada.

c) Prueba de la intradermorreacción, PPD o Mantoux y/o pruebas de IGRA frente a la micobacteria tuberculosa y

d) Serología luética con pruebas treponémicas y no treponémicas<sup>50</sup>.

#### **1.3.5.4. Etiología infecciosa versus etiología autoinmune**

Probablemente, el punto fundamental en el diagnóstico diferencial del paciente con uveítis es decidir si la etiología es infecciosa o autoinmune. En general, la mayoría de los SOE como el Fuchs o la crisis glaucomatociclíticas presentan unas características tan específicas que se diagnostican únicamente con el examen oftalmológico.

Respecto a las causas infecciosas, el problema es que las serologías basadas en la detección de anticuerpos IgM e IgG no confirman ni descartan el diagnóstico. Un valor negativo para las IgM puede darse en las fases muy iniciales de la infección y además pueden mantenerse positivas meses después de la misma. Esto puede deberse a la mayor sensibilidad de algunas pruebas serológicas capaces de detectar niveles bajos de IgM, a fenómenos de presentación antigénica persistente o de reactividad cruzada con otros microorganismos debido al mimetismo molecular.

La rentabilidad diagnóstica de la causa infecciosa mejora con las técnicas moleculares basadas en la amplificación y detección de ácidos nucleicos. Entre ellas, la que se usa con más frecuencia es la PCR. Actualmente, ésta ha

desplazado claramente a la serología ya que presenta una gran sensibilidad, elevada especificidad y rapidez en el diagnóstico. Todo ello aumenta si la determinación se lleva a cabo en muestras tisulares o humores intraoculares.

Ante estas técnicas diagnósticas, un punto importante a tener en cuenta es que se deben llevar a cabo cuando la sospecha clínica de infección es elevada o en aquellos casos que no mejoran o son resistentes al tratamiento corticoideo. Sirva como ejemplo el hecho de que la negatividad de la serología (IgM e IgG) frente al *Toxoplasma gondii* prácticamente descarta el diagnóstico de toxoplasmosis, salvo un periodo silente de ventana de respuesta, pero un resultado positivo solo tendría valor en cuadros con lesiones oftalmológicas sugestivas de tal etiología. Por tanto, esta exploración estaría justificada en todos los cuadros que cursen con coriorretinitis.

Respecto a la sospecha de enfermedad autoinmune, además del estudio mínimo (apartado 3.5.3), el *screening* debe incluir únicamente la determinación de ANA, factores de complemento y factor reumatoide. La positividad de los ANA, sobre todo a títulos moderados (a partir de diluciones de 1/160) requieren estudios complementarios con la detección de otros anticuerpos de este tipo como los anti-ENA (Ro/La/Sm/RNP) y los anticuerpos anti-DNA de doble cadena<sup>50</sup>. Algunos de ellos como estos últimos y los anti-Sm son muy específicos de LES. En algunos casos especiales puede incluirse los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (en algunos casos de vasculitis retiniana) o anticuerpos antifosfolipídicos (en casos de trombosis arterial o venosa retiniana). De nuevo, lo que marcará la utilidad diagnóstica de estas determinaciones es el grado de sospecha clínica previa y ésta se basa en los hallazgos oftalmológicos y los datos de la historia clínica y la exploración física. Algunos de ellos pueden ser la fiebre persistente, el dolor articular que puede acompañarse de signos flogóticos, fenómeno de Raynaud, lesiones cutáneas como la púrpura palpable o la *livedo reticularis*. En la mayoría de los casos aparecerá una elevación de reactantes de fase aguda, anemia, puede detectarse leuco-linfopenia, trombopenia y a nivel bioquímico, alteración de la función renal junto a alteraciones del perfil básico de orina.

Otra determinación de interés es el tipaje de los genes asociados al sistema del

complejo mayor de histocompatibilidad por su relación con algunas enfermedades específicas que pueden manifestarse con una uveítis. Algunos ejemplos son el HLA-B27 ya que está presente en el 50% de los pacientes con UA aguda y en el 90% de pacientes con EA. Cabe decir que el 10% de la población general es HLA-B27 positivo. Según las series y el origen étnico de los pacientes, el HLA-B51 está presente en el 60% de los enfermos con EB. Finalmente, el 95% de pacientes con Birdshot son HLA-A29 positivos<sup>50</sup>. Al contrario, en el caso de enfermedad celíaca, el estudio genético tiene elevado valor predictivo negativo y la ausencia de HLA-DQ2 o DQ8 permite excluir este diagnóstico con un 99% de certeza. Por tanto, la determinación de HLA-B27 estaría indicada en todos los casos de UA aguda recurrente mientras que el HLA-B51 y A29 en aquellos casos en que después de la valoración oftalmológica y sistémica, exista una sospecha elevada de enfermedad de Behçet o de Birdshot.

#### **1.4. Unidades Multidisciplinares de Uveítis en España**

En España, se comenzaron a implantar unidades multidisciplinarias de uveítis a principios de la década de los 90 en el Hospital Clínico San Carlos en Madrid<sup>49</sup> y las de los Hospitales de Bellvitge y Vall d'Hebron en Barcelona. En general, y a pesar de que es evidente que la multidisciplinariedad es la clave para un diagnóstico y tratamiento adecuados, lo cierto es que en la actualidad son aún pocos los centros sanitarios en nuestro país en los que la valoración de esta patología se realiza de una forma directa, en una misma consulta y en un mismo acto médico conjunto<sup>14</sup>.

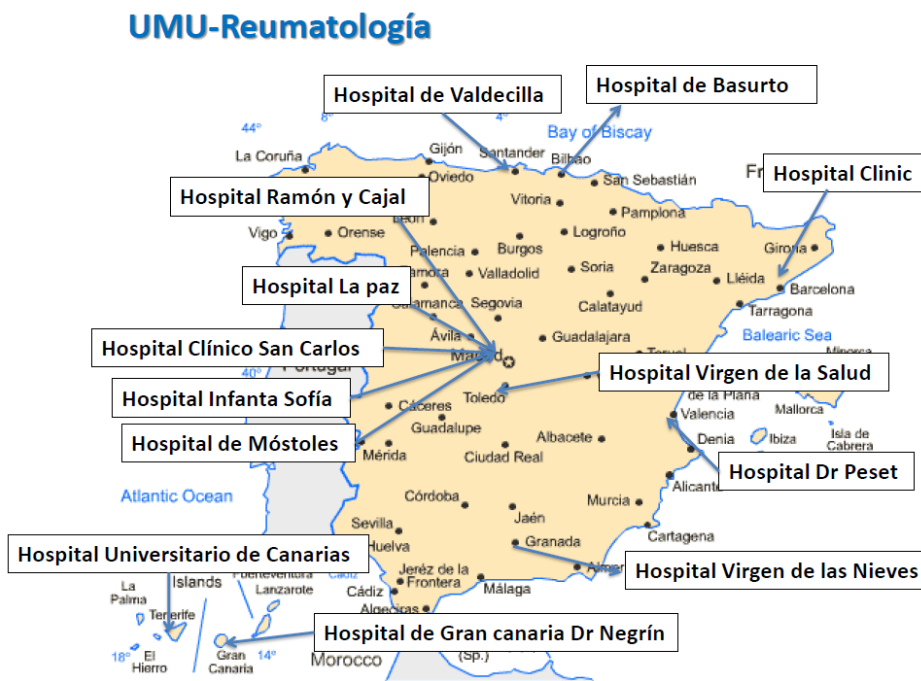
En nuestro país, las unidades de uveítis se agrupan entre oftalmólogos y un ENO que puede ser un reumatólogo, internista o inmunólogo clínico en función de las sinergias entre ambos servicios, la predisposición de los facultativos y el interés por esta patología en cada servicio.

Actualmente, en la mayoría de unidades el ENO es especialista en reumatología (Figura 4) o medicina interna (Figura 5). La organización de cada unidad difiere de un centro a otro, de tal forma, que en centros de referencia regional o nacional generalmente la consulta se realiza el mismo día o incluso los especialistas pasan

consulta a la vez en un mismo despacho. En otros centros la consulta del oftalmólogo y del ENO es en días distintos de la semana y por último en centros más pequeños u hospitales comarcales, generalmente, no existe una consulta como tal pero el oftalmólogo avisa al ENO cada vez que sospecha una enfermedad sistémica para su valoración.

Además, existen unidades en las que participan ENO de ambas especialidades (reumatología y medicina interna) y finalmente existen unidades en las que el ENO es especialista en inmunología clínica.

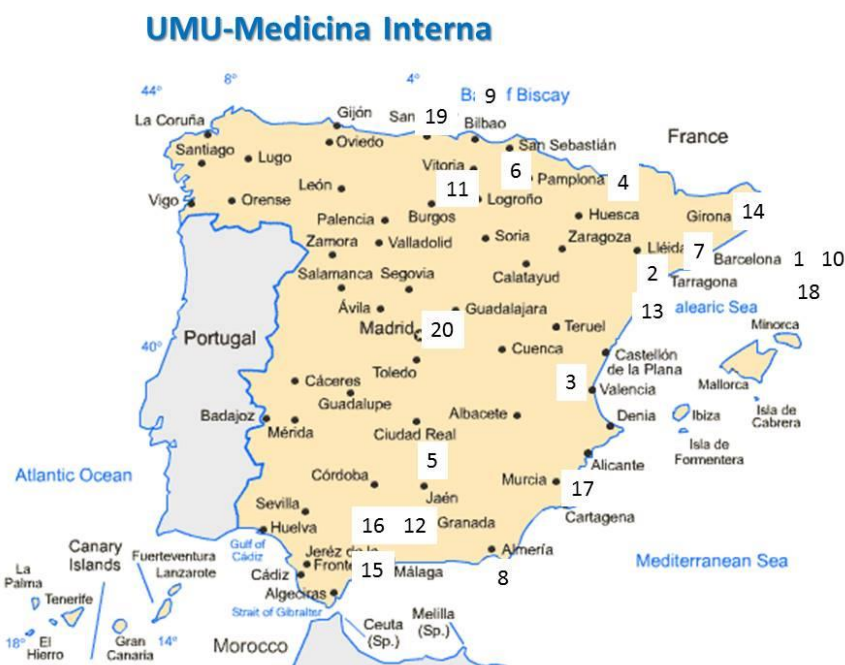
**Figura 4.** Unidades multidisciplinares de uveítis entre Oftalmología y Reumatología.



Fuente: <http://www.ser.es/evento/rotaciones-de-uveitis-2015/>



**Figura 5.** Unidades Multidisciplinares de Uveítis entre Oftalmología y Medicina Interna.



Fuente: Grupo de Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas (GEAS) de la SEMI (marzo-2017)

1-Hospital Universitario Mutua de Terrasa; 2-Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona; 3-Hospital Arnau Vilanova, Valencia; 4-Hospital San Jorge, Huesca; 5-Complejo Hospitalario de Jaén; 6-Complejo Hospitalario de Navarra; 7-Hospital Universitario de Bellvitge; 8-Hospital La Inmaculada en Huerta Lobera, Almería; 9-Hospital de Cruces Barakaldo; 10-Hospital Clinic, Barcelona; 11-Hospital Universitario Araba, Vitoria; 12-Hospital Campus-Complejo Hospitalario Granada; 13-Hospital Universitario Sant Joan de Reus, Tarragona; 14-Hospital Josep Trueta, Girona; 15-Hospital Regional Universitario de Málaga; 16-Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada; 17-Hospital Morales Meseguer, Murcia; 18-Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; 19-Hospital de Galdakano, Bizkaia; 20-Hospital Rey Juan Carlos Móstoles.

### 1.5. Unidad Multidisciplinar del Complejo Hospitalario de Navarra

En el año 2006 se creó por primera vez una consulta monográfica de Vasculitis-Uveítis dentro de la cartera de servicio del Servicio de Medicina Interna del Antiguo Hospital Virgen del Camino de Pamplona, actualmente CHN.

En el año 2008 se incluyó en los Pactos de Gestión del Servicio Navarro de Salud el proceso de mejora en la atención de pacientes con uveítis. La finalidad era el crear una estructura multidisciplinar entre los Servicios de Oftalmología-B y de Medicina Interna-B para la mejora del nivel de asistencia sanitaria a los pacientes de la Comunidad Foral de Navarra con el proceso de uveítis grave. De esta forma el paciente sería valorado en una misma consulta de forma conjunta por 2



especialistas, uno de Medicina Interna y otro de Oftalmología en el CHN-B, evitando la duplicidad de visitas, el retraso del diagnóstico y del tratamiento.

En Navarra en el año 2010 se inició por primera vez la UMU con una consulta monográfica y un equipo multidisciplinar entrenado formado por oftalmólogos (Dra. Heras y Dra. Compains) e internistas (Dra. Fanlo, Dr. Elejalde y Dr. Etxebarria) (Tabla 3 y Figura 6).

**Tabla 3.** Organigrama actual de la consulta multidisciplinar de uveítis.

Consulta Multidisciplinar de Uveítis semanal	Oftalmólogo	Internista
<b>MARTES</b>	Dra. Henar Heras	Dra. Patricia Fanlo
<b>JUEVES</b>	Dra. Esther Compains	Dres. I.Elejalde/ M.Echeverria

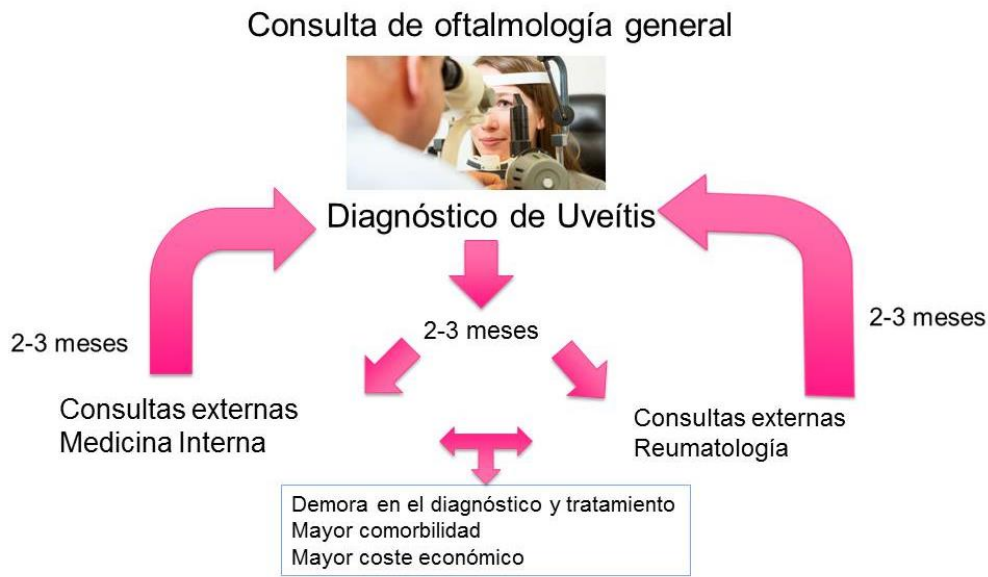
**Figura 6.** Miembros de la UMU-CHN en Pamplona.



Comenzando por la derecha: Dr Echeverria (MI), Dra Compains (OFT), Dra Patricia Fanlo (MI), Dra Henar Heras (OFT) y Dr Iñaki Elejalde (MI)

Esta unidad es una herramienta que permite innovar en la asistencia sanitaria a los pacientes navarros con uveítis y avanzar en la gestión del impacto social y económico que producen las uveítis en nuestro entorno (Figuras 7 y 8).

**Figura 7.** Modelo previo al 2010 de consulta multidisciplinar de uveítis-CHN.



**Figura 8.** Modelo de consulta multidisciplinar de uveítis-CHN desde el año 2010.



Esta unidad es la unidad de referencia en un hospital terciario dentro de la Comunidad Foral de Navarra, siendo derivados pacientes desde otros centros comarcales y terciarios para su valoración. En la actualidad atiende a una población de referencia de 642.051 habitantes de la Comunidad Foral de Navarra. Por otra parte, esta unidad ha permitido la creación de un registro de pacientes con uveítis, lo que ha favorecido el desarrollo de acciones de docencia, formación continuada y de investigación clínica de este proceso en Navarra, además de incrementar la información sobre la etiología, la epidemiología, la predisposición genética y las características de las uveítis en nuestro país.

La consulta multidisciplinar está integrada dentro de la agenda de consultas monográficas del Servicio de Oftalmología, con 2 días semanales (martes y jueves) en la consulta de Oftalmología 100 de la planta 0 del centro de consultas externas “Príncipe de Viana”. Los pacientes son derivados a esta consulta o bien desde el servicio de urgencias de oftalmología, o bien desde las propias consultas de oftalmología o bien por parte del servicio de Medicina Interna.

En cada consulta se atienden del orden de unos 15 pacientes (unos 30 pacientes semanales). Hasta el momento se han valorado desde enero de 2010 a enero de 2013, 469 pacientes en primeras visitas en dicha unidad y 1911 pacientes en consultas sucesivas. Las visitas durante el año 2016 fueron 647 (57 fueron primeras visitas y 590 sucesivas).

Por esta consulta han realizado rotaciones formativas tanto residentes de Medicina Interna como residentes de Oftalmología dentro de su plan de formación. Las Dras. Heras y Fanlo forman parte del Comité Científico de la Reunión Nacional de Uveítis (GEMU-SEDU) en la que participan activamente y acuden de forma asidua a las reuniones de la SEIO de la cual la Dra. Heras es su vocal representante en nuestra comunidad.



## 2. Hipótesis



## 2-Hipótesis

Hasta la actualidad se han publicado 8 estudios sobre la caracterización de uveítis en nuestro país. Estos estudios se agrupan fundamentalmente en Madrid<sup>53,57,58</sup>, Barcelona<sup>55,59,60</sup> y los restantes en Castilla y León<sup>54,56</sup>. No existen estudios de las mismas características en ninguna región del norte de España.

La hipótesis de la presente tesis es que la valoración del paciente con uveítis en una unidad multidisciplinar permite una tasa de diagnósticos similar a la de otras unidades en el ámbito de nuestro país. Además, se pretende comparar los diferentes diagnósticos según el tipo de uveítis.





## 3. Objetivos



### **3. Objetivos**

#### **3.1. Objetivo primario**

- Describir por primera vez en una región del norte de España y dentro de la Comunidad Foral de Navarra las principales características epidemiológicas y etiológicas de los pacientes diagnosticados de uveítis evaluados dentro de una unidad de referencia para dicha patología, la UMU del Servicio Navarro de Salud.

#### **3.2. Objetivo secundario**

- Comparar estos resultados con los obtenidos en dos series de pacientes con uveítis de Barcelona y de Castilla y León.



## 4. Artículo publicado

Fanlo P, Heras H, Pérez D, Tiberio G, Espinosa G, Adán A. Caracterización de los pacientes con uveítis remitidos a una unidad multidisciplinar de referencia del norte de España. Arch Soc Esp Oftalmol 2016 Dec 7. pii: S0365-6691(16)30227-1. doi: 10.1016/j.oftal.2016.10.023





# ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

[www.elsevier.es/oftalmologia](http://www.elsevier.es/oftalmologia)



## Artículo original

# Caracterización de los pacientes con uveítis remitidos a una unidad multidisciplinar de referencia en el norte de España<sup>☆</sup>

P. Fanlo<sup>a,\*</sup>, H. Heras<sup>b</sup>, D. Pérez<sup>a</sup>, G. Tiberio<sup>a</sup>, G. Espinosa<sup>c</sup> y A. Adan<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Navarra-B, Pamplona, Navarra, España

<sup>b</sup> Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario de Navarra-B, Pamplona, Navarra, España

<sup>c</sup> Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Institut Clinic de Medicina i Dermatologia, Hospital Clinic, Barcelona, Cataluña, España

<sup>d</sup> Institut Clinic d'Oftalmologia, Hospital Clinic, Barcelona, Cataluña, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 8 de agosto de 2016

Aceptado el 26 de octubre de 2016

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Uveítis

Epidemiología

Etiología

Unidad multidisciplinar

HLA B27

### R E S U M E N

**Objetivo:** Describir las características de los pacientes con uveítis valorados en una unidad multidisciplinar de referencia del norte de España.

**Material y métodos:** Análisis retrospectivo de los pacientes con uveítis valorados en la Unidad Multidisciplinar del Complejo Hospitalario de Navarra desde enero del 2010 hasta marzo del 2015. Se analizaron las características demográficas, procedencia, tipos de uveítis, lateralidad, etiología y se compararon estas características con las de 2 series de pacientes de Castilla y León y de Barcelona.

**Resultados:** Se analizó a un total de 500 pacientes, 50% mujeres y con una edad media de  $47,9 \pm 16,4$  años. El 65,4% de las uveítis fueron anteriores; el 17,6%, posteriores; el 15,2%, panuveítis y el 1,8%, de localización intermedia. El 31,2% fueron no clasificables, seguidas de la enfermedad sistémica no infecciosa con el 29,2%. La espondilitis anquilopoyética (10,8%), la infección por virus herpes (9,2%) y la toxoplasmosis (7,8%) fueron las 3 causas más frecuentes. En comparación con las otras 2 series, en la de este estudio se encontró una mayor proporción de uveítis anteriores unilaterales. Además, en Navarra los pacientes presentaron mayor prevalencia de uveítis anterior unilateral y de uveítis idiopáticas en relación con la serie de Barcelona.

**Conclusiones:** Los datos de nuestro estudio demuestran características similares con las uveítis de otras regiones de nuestro país. Las uveítis anteriores unilaterales y las idiopáticas fueron las más frecuentes en nuestra serie.

© 2016 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<sup>☆</sup> El trabajo ha sido parcialmente presentado como póster en los siguientes congresos nacionales e internacionales: 17th International Vasculitis and ANCA Workshop London, April 19-22, 2015 y XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad de Medicina Interna, 11-13 de noviembre de 2015, Palacio de Exposiciones y Congresos de Sevilla.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [patriciafanlo@yahoo.es](mailto:patriciafanlo@yahoo.es) (P. Fanlo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2016.10.023>

0365-6691/© 2016 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Fanlo P, et al. Caracterización de los pacientes con uveítis remitidos a una unidad multidisciplinar de referencia en el norte de España. Arch Soc Esp Oftalmol. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2016.10.023>

Reservados todos los derechos. No se permiten otras formas de autorización. Copyright © 2017, Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

## Profile of patients with uveitis referred to a multidisciplinary unit in northern Spain

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Uveitis  
Aetiology  
Epidemiology  
Multidisciplinary unit  
HLA B27

**Objective:** To describe the main characteristics of a cohort of patients with uveitis referred to a multidisciplinary unit in northern Spain.

**Material and methods:** Retrospective analysis of clinical records of patients evaluated in the Multidisciplinary Unit of the Navarra Hospital Complex from the period January 2010 until March 2015. An analysis was performed on the demographic characteristics, origin, types of uveitis, laterality, and aetiology. The present series was also compared with 2 previous series from Castilla y León and Barcelona.

**Results:** A total of 500 patients were identified, with a mean age of  $47.9 \pm 16.4$  years, with 50% women. The most frequent type of uveitis was anterior uveitis (65.4%), followed by posterior uveitis (17.6%), panuveitis (15.2%), and intermediate uveitis (1.8%). The origin was unclassifiable in 31.2%, followed by non-infectious systemic disease in 29.2%. Ankylosing spondylitis was the most frequent cause in 10.8% of patients, followed by herpes infection in 9.2%, and toxoplasmosis in 7.8%, respectively. Compared with the 2 other cohorts, the present cohort showed a higher proportion of unilateral anterior uveitis. Furthermore, the patients from the Navarra series had a higher prevalence of unilateral and idiopathic uveitis compared to the series from Barcelona.

**Conclusions:** The main characteristics of the present cohort of patients with uveitis are similar to those of patients from other regions of our country. Unilateral anterior uveitis and idiopathic uveitis were the most frequent in our series.

© 2016 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La uveítis se define como la inflamación de la úvea que está formada por el iris, el cuerpo ciliar y la coroides<sup>1</sup>. La lista de agentes causales es extensa, por lo que el identificar la causa de la uveítis es de primordial importancia de cara al tratamiento. De forma general, se clasifican en infecciosas, asociadas a enfermedades sistémicas, debidas a causas oculares específicas y las no clasificables<sup>2</sup>.

Existe una amplia variabilidad epidemiológica de las causas de uveítis en función de la edad, la raza, el sexo y la predisposición genética<sup>3</sup>, que pueden ayudar a la hora de realizar el diagnóstico diferencial de las uveítis.

La incidencia y prevalencia de los distintos tipos de uveítis difiere según las diversas regiones del mundo. En países desarrollados, la incidencia se estima entre 17 y 45 casos por 100.000 habitantes/año con una prevalencia aproximada de 38-714 casos por 100.000 habitantes<sup>3</sup>.

Otro punto importante es el elevado coste económico y social que conlleva este tipo de enfermedad a consecuencia de su morbilidad. En este sentido, las uveítis pueden producir ceguera y pérdida de visión, de manera que constituyen el 5-20% de las causas de ceguera legal en EE. UU. y llegan hasta el 25% en los países en vías de desarrollo<sup>4</sup>. Por tanto, es primordial un diagnóstico y tratamiento precoces con el fin de evitar en la medida de lo posible el déficit visual permanente.

En este sentido, y debido a la variedad de posibles etiologías, la implementación de unidades multidisciplinarias de uveítis es un nuevo modelo de gestión para el manejo de esta

dolencia<sup>5</sup>. Estas unidades están constituidas por especialistas de Oftalmología y de Medicina Interna, Reumatología o Inmunología que valoran de forma conjunta a los pacientes en una misma consulta, lo que constituye una herramienta clave tanto para el diagnóstico como para su tratamiento.

En el Complejo Hospitalario de Navarra-B, se constituyó en el año 2010 la Consulta Multidisciplinar de Uveítis formada por oftalmólogos e internistas. Esta consulta se ha convertido en referente en la Comunidad Foral de Navarra y representa una oportunidad para el estudio y el registro de esta enfermedad dentro de esta comunidad. En España se han realizado distintos estudios epidemiológicos en otras regiones como Castilla y León<sup>6</sup> y Barcelona<sup>7,8</sup>, pero no se han llevado a cabo estudios previos similares en ninguna región del norte de España.

El objetivo de este estudio es caracterizar a los pacientes con uveítis atendidos en una consulta de referencia de una región del norte de España y comparar estos resultados con los obtenidos en los estudios previos de otras regiones de nuestro país.

## Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo con revisión de las historias clínicas de todos los pacientes atendidos en la Consulta Multidisciplinar de Uveítis del Complejo Hospitalario de Navarra, en Pamplona, procedentes de la Comunidad Foral de Navarra. El estudio se realizó entre enero del 2010 y marzo del 2015. Esta consulta es de referencia para toda la comunidad y,

Cómo citar este artículo: Fanlo P, et al. Caracterización de los pacientes con uveítis remitidos a una unidad multidisciplinar de referencia en el norte de España. Arch Soc Esp Ophthalmol. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oftes.2016.10.023>.

Para una versión más actualizada de este artículo, visite <http://www.archivosdeoftalmologia.com>.

Para una versión más actualizada de este artículo, visite <http://www.archivosdeoftalmologia.com>.

Para una versión más actualizada de este artículo, visite <http://www.archivosdeoftalmologia.com>.

Para una versión más actualizada de este artículo, visite <http://www.archivosdeoftalmologia.com>.

Para una versión más actualizada de este artículo, visite <http://www.archivosdeoftalmologia.com>.

Para una versión más actualizada de este artículo, visite <http://www.archivosdeoftalmologia.com>.

Para una versión más actualizada de este artículo, visite <http://www.archivosdeoftalmologia.com>.

Para una versión más actualizada de este artículo, visite <http://www.archivosdeoftalmologia.com>.

Para una versión más actualizada de este artículo, visite <http://www.archivosdeoftalmologia.com>.

Para una versión más actualizada de este artículo, visite <http://www.archivosdeoftalmologia.com>.



según datos del año 2014, atiende a una población de 196.166 habitantes de Pamplona y de 640.790 habitantes en toda la comunidad foral. La población extranjera en 2014 dentro de la comunidad suponía el 9,3% (59.550 habitantes) de la población total. Se excluyó a los pacientes en edad pediátrica (menores de 16 años) y a aquellos con epiescleritis, escleritis y queratitis sin inflamación intraocular.

Todos los pacientes fueron valorados por un oftalmólogo (HHM), que realizó una exploración oftalmológica completa que incluyó la toma de agudeza visual de lejos mejor corregida, tonometría de aplanación, biomicroscopía y oftalmoscopia indirecta. En los casos que lo requirieron se realizó tomografía de coherencia óptica, angiografía fluoresceínica, campimetría y ecografía ocular. En los casos de sospecha de infección intraocular, se realizó punción de humor acuoso y se solicitó reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y cultivos. En los casos de sospecha de etiología neoplásica o sarcoidosis ocular se realizó citometría de flujo en el humor acuoso.

El diagnóstico anatómico se realizó de acuerdo con los criterios diagnósticos establecidos por el International Uveitis Study Group<sup>9</sup> de 1987 y según los criterios del Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group (SUN)<sup>10</sup>. En función de la porción de la úvea afectada, los pacientes se clasificaron en uveítis anterior (UA), uveítis intermedia (UI), uveítis posterior (UP) y panuveítis (PAN). En función de la lateralidad, se consideraron unilaterales o bilaterales (las uveítis alternantes se consideraron como bilaterales).

De forma concomitante, en la misma consulta, todos los pacientes fueron evaluados por un internista (PFM), que realizó una anamnesis, exploración física y, de acuerdo con la sospecha diagnóstica del oftalmólogo, las pruebas complementarias pertinentes en cada caso para el despistaje de enfermedad sistémica. Las exploraciones complementarias básicas solicitadas fueron una analítica con hemograma, bioquímica, perfil básico de orina y reactantes de fase aguda, radiografía de tórax, pruebas para detectar el estado de inmunidad frente a *Mycobacterium tuberculosis* como Mantoux o método de detección *in vitro* de la liberación de interferón- $\gamma$  positivos (IGRAs de su acrónimo en inglés). QuantiFeron-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) y serología luética a todos los pacientes, además de un estudio de antígenos de histocompatibilidad (HLA) en los casos que lo requirieran. El resto de las pruebas complementarias fueron solicitadas según la sospecha clínica, y no de forma protocolizada. Se remitió al paciente a otros especialistas en caso necesario. En aquellos pacientes que presentaban 2 o más dolencias que podían ser consideradas causa de la uveítis, se agruparon dentro de las uveítis de causa mixta.

De acuerdo a la etiología, cuando no se identificó ninguna causa reconocida después del abordaje diagnóstico completo, se clasificó a los pacientes como uveítis no clasificable. El grupo de uveítis con etiología identificada se dividió en: infecciosa, sistémica no infecciosa, oculares específicas, mixtas (tal como se ha definido en el párrafo anterior) y otras causas. Dentro del grupo de otras causas se incluyeron los síndromes de enmascaramiento, las inducidas por fármacos y las traumáticas. Los síndromes de enmascaramiento se definieron como aquellas condiciones que incluyeron la presencia de células intraoculares, pero no eran debidas a entidades uveíticas inmunomediadas. Dentro de estos se incluyeron tanto

los neoplásicos como los no neoplásicos<sup>11</sup>. Se consideró una uveítis asociada a fármacos los casos de UA no granulomatosa, generalmente bilateral, asociadas al uso de fármacos tanto por vía tópica, como sistémica e intraocular. Las uveítis traumáticas se definieron como uveítis habitualmente anteriores, no granulomatosas, en ocasiones asociadas a hipema o microhipema y otras secuelas, que aparecieron como resultado de un traumatismo directo o indirecto, penetrante o no penetrante, sobre el globo ocular. Dentro de estas también se incluyeron los procedimientos quirúrgicos sobre el globo ocular, laserterapia, así como episodios de violencia ocular directa o indirecta (*shaken baby syndrome*)<sup>12</sup>.

Los criterios clasificatorios de las etiologías más representativas se describen a continuación. Dentro de las uveítis infecciosas se diagnosticó como uveítis herpética los casos de UA aguda hipertensiva unilateral resistente a tratamiento convencional, con alteración de la sensibilidad corneal o alteraciones iridianas. En la mayoría de los casos la infección herpética se confirmó mediante PCR en el humor acuoso. En los casos negativos, no se descartó el diagnóstico si el paciente cumplía los signos oftalmológicos típicos. La toxoplasmosis se consideró en los casos de UP o PAN con cicatriz hiperpigmentada y asociada a vitritis (en la fase aguda). En todos los pacientes, la serología en sangre IgG fue positiva. Se realizó el diagnóstico de sífilis ocular cuando se reconocieron 2 patrones típicos oculares, como son los depósitos inflamatorios prerretinianos y la coriorretinitis placoide posterior con serología positiva. A todos los pacientes con diagnóstico de sífilis ocular se les realizó una punción lumbar, se les determinó el VDRL en el líquido cefalorraquídeo para descartar neurosífilis y se solicitó serología para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>13</sup>. Se diagnosticó como uveítis asociada a tuberculosis cualquier inflamación granulomatosa ocular que afectaba a cualquier estructura uveal o las lesiones características de vasculitis retiniana o coroiditis serpiginosa que cumplieran los siguientes criterios diagnósticos: definitivo si existía lesión pulmonar o extrapulmonar con baciloscopia positiva en esputo o en anatomía patológica, asociada a lesión ocular o PCR positiva en humor acuoso o vítreo para *Mycobacterium tuberculosis*; probable en presencia de lesiones pulmonares o extrapulmonares, con baciloscopia y prueba de intradermorreacción cutánea (Mantoux) positiva, y posible en ausencia de lesión pulmonar, con prueba de Mantoux y QFT-GIT positivos<sup>14</sup>. Dentro de las causas sistémicas no infecciosas, las uveítis asociadas a espondiloartropatías fueron, en general, UA agudas recidivantes y que cumplieran los criterios clasificatorios internacionales del año 2009<sup>15</sup>. La enfermedad de Behçet se diagnosticó de acuerdo con los criterios del Grupo de Estudio Internacional para la enfermedad de Behçet<sup>16</sup>. El diagnóstico de sarcoidosis se estableció con base en un síndrome clínico o radiológico sugestivo y la demostración histológica de granulomas epitelioides no caseificantes en uno o más órganos. En los pacientes en los que no se pudo obtener material histológico se aplicaron los criterios de la Conferencia Internacional de Consenso<sup>17</sup>. El diagnóstico del síndrome *tubulointerstitial nephritis with uveitis* (TINU) se confirmó en los pacientes con UA bilateral aguda asociada a clínica renal con biopsia renal compatible<sup>18</sup>. El diagnóstico de síndrome de Vogt-Koyanahi-Harada (VKH) se realizó en aquellos pacientes que presentaban iridociclitis bilateral con o sin UP



con desprendimiento exudativo de retina asociado a manifestaciones neurológicas o dermatológicas según los criterios diagnósticos revisados para el síndrome de VKH<sup>19</sup>.

En cuanto a las uveítis oculares específicas, se consideró el diagnóstico de pars planitis ante la presencia de UI crónica bilateral con inflamación en «bolas de nieve» o «banco de nieve» en pars plana inferior. La retinocoroidopatía en perdigonada o enfermedad de Birdshot se diagnosticó con la imagen típica en fondo de ojo (múltiples manchas blancas redondeadas u ovals, de aspecto cremoso en la fase activa, grandes [500-1.500  $\mu$ ] y confluyentes, localizadas en coroides y en epitelio pigmentario de la retina y distribuidas a nivel radial y nasal, que emanaban desde el nervio óptico, que generalmente seguían los vasos coroideos y que no hiperpigmentaban al cicatrizar), con los hallazgos característicos de la angiografía con fluoresceína (lesiones hipofluorescentes en tiempos precoces e hiperfluorescentes en tiempos tardíos) y con la positividad de HLA-A29 en todos los casos<sup>20</sup>. La uveítis heterocrómica de Fuchs se diagnosticó con base en una UA unilateral con precipitados queráticos difusos, ausencia de sinequias y heterocromía de iris. El síndrome de Posner-Schlossman o crisis glaucomatocíclica se diagnosticó en los casos de crisis episódicas de horas a días de duración de UA con elevación de la presión intraocular, edema corneal, precipitados queráticos finos y dilatación pupilar. Las uveítis asociadas a HLA-B27 sin espondiloartropatía se consideraron causa ocular específica. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de un año antes de confirmar la etiología de la uveítis determinada.

Como variables demográficas se recogieron la edad, sexo y si el paciente era extranjero. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de un año, se revisaron los diagnósticos anatómicos y etiológicos y fueron reclasificados en caso de cambios en la evolución o en las pruebas complementarias.

El estudio fue autorizado por el Comité Ético de nuestro centro y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para ser incluidos en el estudio.

#### Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de las variables: edad, sexo, origen, diagnóstico anatómico y etiológico mediante medidas de posición y dispersión como la media  $\pm$  desviación estándar o mediana  $\pm$  rango intercuartílico para las variables continuas y mediante frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. El test de Chi cuadrado se utilizó para analizar la relación entre las distintas variables (características analizadas). El estudio se realizó con un nivel de significación del 5%, es decir, se consideró que la relación era estadísticamente significativa cuando el valor de la p era menor de 0,05. Los datos fueron recogidos mediante una base de datos en Excel (Microsoft Excel 97-2003, Microsoft Redmond Campus, Redmond, Washinton, United States) y posteriormente analizados mediante el paquete estadístico SPSS versión 22 (Statistical Package for the Social Science, IBM corporation, Armonk, New York, United States). Para la realización del estudio comparativo entre las diferentes series (Navarra, Castilla y León y Barcelona) se realizó un contraste de igualdad de proporciones con muestras independientes. Para este análisis se utilizó el programa Gretl 1.9.9 (Gnu Regression Econometrics and

**Tabla 1 – Enfermedades causantes de las uveítis en la unidad multidisciplinaria de Navarra**

Etiologías	N (%)
No clasificables	156 (31,2)
Espondilitis anquilosante	54 (10,8)
Herpes	46 (9,2)
Toxoplasma	39 (7,8)
Asociadas a HLA B-27	21 (4,2)
Enfermedad de Behçet	18 (3,6)
Ciclitis heterocrómica de Fuchs	15 (3,0)
Coroidopatía de Birdshot	13 (2,6)
Espondiloartritis HLA-B27 negativo	12 (2,4)
Sarcoidosis	10 (2,0)
Enfermedad inflamatoria intestinal	8 (1,6)
Coroidopatía serosa central	8 (1,6)
Vasculitis sistémicas	7 (1,4)
Uveítis postintervención	6 (1,2)
Ciclitis heterocrómica de Fuchs asociada a otras	6 (1,2)
Enfermedad desmielinizante	4 (0,8)
Síndrome TINU	4 (0,8)
Lupus eritematoso sistémico	4 (0,8)
Espondiloartritis + otras causas	3 (0,6)
Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada	3 (0,6)
Enfermedad de Eales	3 (0,6)
Coroiditis punteada interna	3 (0,6)
Enfermedad de Posner	3 (0,6)
Psoriasis	3 (0,6)
U-G-H	3 (0,6)
Artritis indeterminada	3 (0,6)
Infección por el virus de la hepatitis B	3 (0,6)
Espondiloartritis + otras causas	3 (0,6)
Artritis reumatoide	2 (0,4)
Asociada a fármacos	2 (0,4)
Cirrosis biliar primaria	2 (0,4)
Celiaquía	2 (0,4)
Leishmaniasis	2 (0,4)
Síndrome de puntos blancos	2 (0,4)
Infección por el virus de inmunodeficiencia humana	2 (0,4)
Esclerosis sistémica	2 (0,4)
Tuberculosis	2 (0,4)
Cándida	2 (0,4)
Pars planitis	2 (0,4)
Síndrome AZOOR	1 (0,2)
Bartonella	1 (0,2)
Colitis linfocitaria	1 (0,2)
Coroidopatía multifocal	1 (0,2)
Coroidopatía serpinginosa	1 (0,2)
Histoplasmosis	1 (0,2)
Enfermedad por IgG4	1 (0,2)
Enfermedad de Lyme	1 (0,2)
Paraneoplásica	1 (0,2)
Postraumática	1 (0,2)
Síndrome de Reiter	1 (0,2)
Síndrome antifosfolipídico	1 (0,2)
Lúes	1 (0,2)
Síndrome de Sjögren	1 (0,2)
Síndrome de Alport	1 (0,2)
Epiteliopatía placoide focal	1 (0,2)
Síndrome antifosfolipídico + toxoplasmosis	1 (0,2)
Total	500 (100)

AZOOR: acute zonal occult outer retinopathy; Ig G4:inmunoglobulina G subtipo 4; TINU: tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome; U-G-H: uveítis-glaucoma-hipema.

Time-Series Library, GNU General Public License, Free software foundation, Boston, USA).

## Resultados

### Características generales

Durante el período del estudio, se identificó a un total de 500 pacientes con uveítis. El 50% de los pacientes eran mujeres. La edad media en el momento del diagnóstico de la uveítis de la serie global fue de  $47,9 \pm 16,4$  años. El 37% de los pacientes tenían menos de 40 años, el 47% entre 40 y 64 años y el 16% tenían 65 años o más. El 87% de los pacientes eran autóctonos y el 13% eran extranjeros.

Respecto al diagnóstico anatómico, el tipo de uveítis más frecuente fue la UA (65,4%), seguido de la UP (17,6%), PAN (15,2%) y, por último, de la UI (1,8%). Respecto al patrón temporal, la forma aguda recurrente fue la más frecuente (57%), seguida por la forma aguda (27%) y, por último, por la forma crónica (16%). En cuanto a la lateralidad, el 69% de las uveítis fueron unilaterales. Dentro de estas, el 35,4% se localizaban en el ojo derecho y el 33,6% en el ojo izquierdo. Se realizó la determinación del HLA en 437 pacientes.

### Clasificación etiológica

El 31% de los casos de uveítis fueron no clasificables. Dentro de las causas reconocidas, la más frecuente fue la sistémica no infecciosa (29%), seguida de la infecciosa (20%), las oculares específicas (15%), uveítis secundarias a otras causas (3%) y formas mixtas (2%). De forma más específica y por orden de frecuencia, las etiologías causantes de uveítis se exponen en la [tabla 1](#).

En cuanto a las causas más frecuentes en función de la localización de la uveítis, en la UA, las no clasificables y las sistémicas no infecciosas presentaron el mismo porcentaje (35%), seguidas de la infecciosa (13%) y de los síndromes oftalmológicos (12%). En la PAN, la principal causa fue la sistémica no infecciosa (33%), seguida de las no clasificables (29%), de la causa infecciosa (24%) y de las oculares específicas (8%). En las UP la causa más frecuente fue la infecciosa (43%), seguida de las oculares específicas (32%). Finalmente, en las UI el 67% fueron no clasificables y el 22%, de causa infecciosa.

### Comparación con otras series españolas

Los resultados del estudio comparativo con las otras 2 series españolas (Castilla León y Barcelona) se muestran en las [tablas 2 y 3](#). La distribución por sexos fue la misma en las 3 series. La edad de presentación no es comparable desde el punto de vista clínico, ya que las otras 2 series españolas incluyeron a pacientes en edad pediátrica.

La localización de la uveítis siguió el mismo patrón en las 3 series, si bien en la serie de Navarra el porcentaje de UA fue más elevado y el de UI más bajo que en las otras 2 series. Además, la mayoría de los casos de uveítis en la serie de Navarra fueron unilaterales ([tabla 2](#)).

Respecto a las etiologías, el porcentaje de casos no clasificables fue mayor en la serie de Navarra respecto a la de Barcelona

(31 versus 26%;  $p=0,02$ ). En el resto de los grupos etiológicos no se encontraron diferencias significativas.

En cuanto al tipo de etiología, la espondiloartropatía asociada a HLA-B27 fue la más frecuente en la serie de Navarra y de Castilla y León, con porcentajes similares, a diferencia de la de Barcelona, en la que la causa más frecuente fue la infección por herpes virus ([tabla 3](#)).

## Discusión

La serie que se describe en este estudio representa la primera de pacientes con uveítis en la Comunidad Foral de Navarra, en la consulta multidisciplinar de referencia perteneciente a un centro terciario. Además, y después de la serie publicada por Llorenç et al.<sup>8</sup>, es la segunda con mayor número de pacientes incluidos.

Las 2 series elegidas para realizar el estudio comparativo obedecen al hecho de que se trata de 2 unidades multidisciplinarias, por lo que el planteamiento diagnóstico debería ser similar en los 3 casos, lo que disminuye la posibilidad de sesgos. En el caso de la serie de Llorenç et al.<sup>8</sup>, las diferencias geográficas y poblacionales obvias con Navarra suponen una oportunidad para el estudio de las diferentes causas de uveítis en distintas áreas geográficas. Por otro lado, se eligió el estudio realizado en Castilla y León<sup>6</sup>, debido a que numéricamente es el de mayor cuantía dentro del resto de los estudios disponibles. Además, comparte con Navarra características geográficas y étnicas como es ser un área del interior del estado español y tener bajo porcentaje de inmigración, por lo que las características se podrían aproximar a nuestro estudio.

Los resultados del estudio comparativo son, en general, bastante superponibles en las 3 series. Cabe tener en cuenta que el tipo de consulta es el mismo en las 3 series, ya que representan consultas de referencia para uveítis de carácter multidisciplinar dentro de cada región. El tamaño muestral, como se ha comentado, es diferente, y ello puede ser la causa de que las diferencias entre la muestra de Castilla y León y de Navarra no hayan sido significativas en el estudio estadístico.

Es importante destacar que existe una diversidad demográfica entre las 3 series. Por una parte, el porcentaje de pacientes extranjeros fue mayor en la serie de Barcelona, lo que se puede atribuir a un mayor número de población inmigrante y, con toda probabilidad, el origen de la muestra en esta serie corresponde a población urbana y multiétnica. Este hecho diferencial ha podido contribuir a que la etiología infecciosa sea más frecuente en Barcelona.

La mayor edad media en la serie de Navarra viene dada por la inclusión de pacientes pediátricos en las otras 2 series. La UA fue la más frecuente en las 3 series y, de forma concreta, en la serie de Navarra, incluso por encima de estudios de áreas del norte de países europeos mediterráneos como Italia (51,2%)<sup>21</sup> o Portugal (60%)<sup>22</sup>. El porcentaje de uveítis no clasificables fue mayor en la serie de Navarra que en la Barcelona y similar a la de Castilla y León. Esto puede ser debido a que la consulta multidisciplinar de nuestro centro es una consulta con menor experiencia y trayectoria, ya que inició su andadura en el año 2010. En estudios previos realizados en la década de los 80 en España, las uveítis no clasificables ascendían al 50,5%<sup>23</sup>. Este porcentaje ha ido disminuyendo de forma



**Tabla 2 – Estudio comparativo general entre las cohortes de pacientes con uveítis de Navarra, Castilla y León y Barcelona**

	Navarra 2016	Castilla y León 1997 <sup>g</sup>	Barcelona 2015 <sup>h</sup>	p <sup>d</sup>	p <sup>e</sup>
Número de pacientes	500	297	1022		
Periodo de inclusión (años)	2010-2015	1993-1996	2009-2012		
Edad al diagnóstico (años)	47,9 ± 16,4 <sup>a</sup>	39,8 ± 14,2	45 ± 18,3	<0,05	<0,05
Sexo (% mujeres)	50	48	54	0,6	0,1
Extranjeros (%)	13	10 <sup>c</sup>	22	f	<0,05
		Localización (%)			
Anterior	65,4	50,2	52	<0,05	<0,05
Posterior	17,6	29,6	23	<0,05	<0,05
Panuveítis	15,2	10,1	15	<0,05	0,9
Intermedia	1,8	10,1	9	<0,05	<0,05
		Lateralidad (%)			
Bilateral	31	38,7	41	<0,05	<0,05
Unilateral	69	61,3	59	<0,05	<0,05
		Patrón temporal (%)			
Aguda	26,6	17,5	ND	<0,05	NA
Recurrente	57,4	63,6	ND	0,08	NA
Crónica	16	18,9	ND	0,3	NA
		Etiología (%)			
No clasificables	31,2	26,9	26	0,2	<0,05
Sistémica no infecciosa	29,2	ND	25	NA	0,09
Infecciosa	20	ND	29	NA	<0,05
Oculares específicas	15	ND	20	NA	<0,05
Otras causas	2,6	ND	ND	NA	NA
Mixtas	2,0	ND	ND	NA	NA

Los valores representan el número (porcentaje), excepto en las variables cuantitativas, que están expresadas en media ± desviación estándar.

NA: no aplicable; ND: no disponible.

<sup>a</sup> No se incluyó a pacientes en edad pediátrica.

<sup>b</sup> Se incluyó a pacientes en edad pediátrica.

<sup>c</sup> Solo se contabilizó los que eran de fuera de la Comunidad Autónoma de Castilla y León.

<sup>d</sup> Estudio comparativo entre Navarra y Castilla y León.

<sup>e</sup> Estudio comparativo entre Navarra y Barcelona.

<sup>f</sup> No se pudo realizar el contraste estadístico porque no cumplen las condiciones para realizar el contraste.

considerable con el paso de los años, de manera que, en estudios posteriores, de finales de la década de los 90, el porcentaje se situaba en el 33,5%<sup>24</sup>. Este dato es similar al de otras series europeas más recientes<sup>25</sup>. La implementación de consultas de uveítis multidisciplinares y la mejora en los métodos de diagnóstico microbiológico probablemente han sido los factores más importantes de este cambio en el diagnóstico.

Respecto al tipo de etiologías más frecuentes, la espondilitis anquilopoyética fue la primera, seguida de la infección por herpes virus y la toxoplasmosis ocular en la serie de Navarra y de Castilla y León. En la serie de Barcelona, estas 2 últimas fueron más frecuentes que la espondilitis. Una posible razón puede ser el menor número de pacientes con UA incluidos en la serie de Barcelona. La mayor prevalencia de toxoplasmosis y tuberculosis en la serie de Barcelona podría explicarse, en parte, por el mayor porcentaje de pacientes inmigrantes, sobre todo originarios de zonas con alta prevalencia de estas infecciones, como América Latina<sup>8</sup>.

Este estudio puede estar limitado en varios aspectos. En primer lugar, es un estudio retrospectivo, por lo que los datos dependen de la calidad de la información recogida previamente a la realización del estudio. En segundo lugar, en la serie de Barcelona se excluyeron los síndromes de enmascaramiento. Por último, aunque en los 3 centros el manejo es

mediante una consulta multidisciplinar, la organización entre ellas difiere y posiblemente también difiera el abordaje diagnóstico utilizado en cada una de ellas. Además, las consultas multidisciplinares de Navarra y Castilla y León son referencia en sus respectivas comunidades, pero la consulta de Barcelona es referencia también nacional, por lo que la complejidad de los casos derivados a ella sea posiblemente mayor.

El abordaje diagnóstico del paciente con uveítis debe ser individualizado y dirigido por la clínica que presente, tanto a nivel oftalmológico como sistémico. En líneas generales, puede plantearse de 2 maneras diferentes: realizar un estudio exhaustivo en todos los enfermos o solo en aquellos que presenten algún dato adicional en la historia clínica o en la exploración física. Es evidente que la primera aproximación es más completa, pero con toda seguridad no es coste-efectiva y representa una pérdida de dinero y de tiempo. Además, se corre el peligro de sobrediagnosticar pacientes al encontrar alteraciones que no tienen ninguna relación con el proceso oftalmológico. Por otra parte, realizar un estudio etiológico solo a los enfermos que presenten alguna manifestación sistémica corre el peligro de infradiagnosticar pacientes, ya que en algunas enfermedades como la sarcoidosis, el ojo puede ser el primer y único órgano afectado<sup>26</sup>. Por tanto, la decisión de iniciar el estudio etiológico se debe individualizar, debe tener

**Tabla 3 – Estudio comparativo de etiologías entre las cohortes de pacientes con uveítis de Navarra, Castilla y León y Barcelona**

Etiologías	Navarra	Castilla y León	Barcelona	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
Espondilitis anquilosante	10,8	5,4	5	<0,05	<0,05
Herpes	9,2	4,7	12	<0,05	0,1
Toxoplasma	7,8	5,1	7	0,1	0,5
Asociadas a HLA-B27	4,2	–	5	–	0,4
Enfermedad de Behçet	3,6	1,7	5	0,1	0,2
Ciclitis heterocrómica de Fuchs	3,0	4,4	1	0,3	<0,05
Coroidopatía de Birdshot	2,6	–	3	–	–
Sarcoidosis	2,0	1,4	3	0,5	0,2
Enfermedad inflamatoria intestinal	1,6	–	1	–	0,3
Vasculitis sistémicas	1,4	–	0,4	–	<0,05
EDC	0,8	–	0,8	–	1
Síndrome TINU	0,8	–	0,8	–	1
Lupus eritematoso sistémico	0,8	–	1	–	0,7
Enfermedad de VKH	0,6	0,7	1	0,8	0,4
Coroiditis punteada interna	0,6	–	1	–	0,4
Enfermedad de Posner	0,6	–	0,7	–	0,8
Psoriasis	0,6	–	0,3	–	0,3
Artritis reumatoide	0,4	1,1	0,3	0,2	0,7
Síndrome de puntos blancos	0,4	–	7	–	<sup>c</sup>
Infección por VIH	0,4	1,7	0,4	0,05	1
Tuberculosis	0,4	1,4	5	0,1	<0,05
Cándida	0,4	4,3	–	<0,05	–
Pars planitis	0,4	3,7	1	<0,05	0,2
AZOOR	0,2	–	0,1	–	<sup>c</sup>
Coroidopatía serpinginosa	0,2	–	0,4	–	0,5
Síndrome de Reiter	0,2	–	0,4	–	0,5
Síndrome antifosfolípido	0,2	–	0,1	–	<sup>c</sup>
Lúes	0,2	–	0,9	–	0,1
Síndrome de Sjögren	0,2	–	0,1	–	<sup>c</sup>

Los valores representan el porcentaje.

AZOOR: *acute zonal occult outer retinopathy*; EDC: enfermedad desmielinizante cerebral; TINU: *tubulointerstitial nephritis with uveitis*; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VKH: Vogt-Koyanagi-Harada.

<sup>a</sup> Estudio comparativo entre Navarra y Castilla y León.

<sup>b</sup> Estudio comparativo entre Navarra y Barcelona.

<sup>c</sup> No se pudo realizar el contraste estadístico porque no cumplen las condiciones para realizar el contraste.

en cuenta la gravedad de la uveítis y dependerá de la sospecha del oftalmólogo y de los datos que el especialista no oftalmólogo obtenga al llevar a cabo una historia clínica específica y una exploración física completa por aparatos.

Por todo esto, sería necesario un consenso acerca de la aproximación diagnóstica ante un paciente con uveítis. Tal como se realiza en nuestra unidad, de acuerdo con el criterio más extendido, a partir del diagnóstico anatómico y de sospecha del oftalmólogo, el estudio básico de un paciente con uveítis debería incluir una analítica con reactantes de fase aguda, hemograma, bioquímica, perfil básico de orina, Mantoux o IGRA, serología luética y una radiografía de tórax. En aquellos pacientes que probablemente vayan a requerir tratamiento inmunosupresor, se deberían añadir las serologías frente a virus de las hepatitis B y C y frente al VIH. En el caso de una UA, convendría añadir HLA-B27 y una radiografía de columna lumbar y sacroilíacas.

Los pacientes con uveítis de Navarra son similares a los de la serie de Castilla y León y esto puede ser debido a que ambas son muestras de regiones del interior y tienen menor porcentaje de población inmigrante que la de Barcelona. Este estudio refuerza la idea de que, aunque las diferencias no son muy marcadas entre las 3 regiones sí que existen, por lo que

es preciso realizar más estudios epidemiológicos en distintas regiones para poder evaluar estas diferencias interregionales.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún interés comercial, ni ningún interés financiero y que no se ha recibido ninguna ayuda económica para la realización de este estudio. No existen conflictos de intereses.

### Agradecimientos

A los Servicios de Oftalmología y Medicina Interna del Complejo Hospitalario de Navarra-B y al Departamento de Estadística de la Universidad Pública de Navarra.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Andonegui J. Manifestaciones oculares de las enfermedades sistémicas. *Anal Sist Sanit Navar*. 2008;31:7–11.

2. Prieto-Del-Cura M, Gonzalez-Guijarro J. Complicaciones de las uveítis: prevalencia y factores de riesgo en una serie de 398 casos. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2009;84:523-8.
3. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23:705-17.
4. Adán-Civera A, Benítez del Castillo JM, Blanco-Alonso R, Pato-Cour E, Sellas-Fernández A, Bañares-Cañizares A. Burden and direct costs of non infectious uveitis in Spain. *Reumatol Clin.* 2016;12:196-200.
5. Fonollosa A, Adán A. Uveítis: un abordaje multidisciplinar. *Arch Esp Ophthalmol.* 2011;86:393-4.
6. Juberias JR, Montero J, Calonge M, Gómez S, García L, Herreras JM, et al. Distribución de las uveítis en un centro de referencia. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 1997;72:665-70.
7. Llorenç Bellés V, Adán Civera A, Espinosa G, Cervera Segura R, González Martínez J, Pelegrín Colás L, et al. Caracterización de las uveítis diagnosticadas en un centro de referencia del área de Barcelona. *Med Clin (Barc).* 2014;138:277-82.
8. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Keller J, Molins B, Espinosa G, et al. Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization. *Acta Ophthalmol.* 2015;93:561-7.
9. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol.* 1987;103:234-5.
10. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. The standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:509-16.
11. Grange LK, Kouchouk A, Dalal MD, Vitale S, Nussenblatt RB, Chan CC, et al. Neoplastic masquerade syndromes in patients with uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:526-31.
12. Díaz-Valle D, Méndez R, Arriola P, Cuiña R, Ariño M. Enfermedades sistémicas no infecciosas y uveítis. *An Sist Sanit Navar.* 2008;31:97-110.
13. Davis JL. Ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25:513-8.
14. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis-an update. *Surv Ophthalmol.* 2007;52:561-87.
15. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1-44.
16. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet.* 1990;335:1078-80.
17. Herbot CP, Rao NA, Michizuki M, Members of Scientific Committee of First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: Results of the first International Workshop On Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17:160-9.
18. Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2001;46:195-208.
19. Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-Garcia L, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: Report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:647-52.
20. Levinson RD, Brezin A, Rothova A, Accorinti M, Holland GN. Research criteria for the diagnosis of birdshot chorioretinopathy: Results of an international consensus conference. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:185-7.
21. Camino L, Aldigeri R, Salvarini C, Zotti CA, Boiardi L, Parmeggiani M, et al. The causes of uveitis in a referral centre of Northern Italy. *Int Ophthalmol.* 2010;30:521-9.
22. Palmares J, Coutinho MF, Castro-Correia J. Uveitis in northern Portugal. *Curr Eye Res.* 1990;9:31-4.
23. Santín M, Badrinas F, Mascaró J, Nolla JM, Pujol O, Roca G, et al. Uveitis an etiological study of 200 cases following a protocol. *Med Clin (Barc).* 1991;96:641-4.
24. Bañares A, Jover JA, Fernandez-Gutierrez B, Benitez del Castillo JM, Garcia J, Vargas E, et al. Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40:358-70.
25. Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, Harsch N, Fleckenstein M, Lorenz HM, et al. Uveitis subtypes in a German interdisciplinary uveitis center —Analysis of 1916 patients. *J Rheumatol.* 2009;36:127-36.
26. Adán A, Baget M, de Llobet JM, Segura A, Mariegues MT, Casaroli-Marano R. Uveitis as initial manifestation of sarcoidosis: Study of 31 patients. *Med Clin (Barc).* 2004;122:748-52.

## 5. Comentario





## 5-Comentario

En este estudio, se recogen las características demográficas y los diagnósticos según el patrón de presentación de una cohorte de 500 pacientes evaluados en la UMU del CHN.

El 50% de los pacientes fueron mujeres y la edad media en el momento del diagnóstico de la uveítis de la serie global fue de  $47,9 \pm 16,4$  años. Sólo el 13% eran extranjeros.

Respecto al diagnóstico anatómico, el tipo de uveítis más frecuente fue la UA (65,4%), seguido de la UP (17,6%), PAN (15,2%) y por último la UI (1,8%). Para el estudio etiológico se utilizó una aproximación basada en la sospecha clínica (diagnóstico del oftalmólogo y hallazgos de la historia clínica y exploración física del internista). Es decir, las pruebas complementarias se solicitaron de forma «dirigida por la clínica» y no protocolizada. De acuerdo a este esquema, el 31% de los casos de uveítis fueron no clasificables. Dentro de las causas reconocidas, la más frecuente fue la sistémica no infecciosa (29%), seguida de la infecciosa (20%), las oculares específicas (15%), uveítis secundarias a otras causas (3%) y formas mixtas (2%).

De forma global, la causa más frecuente fueron las espondiloartropatías presentes en el 10,8%, seguidas de la infección por virus de la familia herpes (9,2%), infección por toxoplasma (7,8%), asociadas a HLA-B27 (4,2%) y EB (3,8%).

En cuanto a las causas más frecuentes en función de la localización de la uveítis, en la UA, las no clasificables y las sistémicas no infecciosas presentaron el mismo porcentaje (35%), seguidas de la infecciosa (13%) y los síndromes oftalmológicos (12%). En la PAN, la principal causa fue la sistémica no infecciosa (33%), seguido de las no clasificables (29%), de la causa infecciosa (24%) y las oculares específicas (8%). En las UP la causa más frecuente fue la infecciosa (43%), seguida de las oculares específicas (32%). Finalmente, en las UI el 67% fueron no clasificables y el 22% de causa infecciosa.

Al comparar la presente serie con las de las dos otras unidades multidisciplinarias (Barcelona y Castilla-León), no hubo diferencias en la distribución por sexo. La edad de presentación no es comparable al no incluir pacientes pediátricos. La

localización de la uveítis siguió el mismo patrón en las tres series, si bien en la serie de Navarra el porcentaje de UA fue más elevado y el de UI más bajo que en las otras dos series. Respecto a las etiologías, el porcentaje de casos no clasificables fue mayor en la serie de Navarra respecto a la de Barcelona (31% versus 26%;  $p=0,02$ ). En el resto de grupos etiológicos no se encontraron diferencias significativas. En cuanto al tipo de etiología, la espondiloartropatía asociada a HLA-B27 fue la más frecuente en la series de Navarra y de Castilla y León con porcentajes similares, a diferencia de la de Barcelona, en la que la causa más frecuente fue la infección por herpes virus.

## 6. Discusión



## 6. Discusión

La serie que se describe en este estudio representa la primera de pacientes con uveítis en la Comunidad Foral de Navarra, en la consulta multidisciplinar de referencia perteneciente a un centro terciario. Además, y tras la serie publicada por Llorenç y cols<sup>28</sup>, es la segunda con mayor número de pacientes incluidos.

Las dos series elegidas para realizar el estudio comparativo obedecen al hecho de que se trata de dos unidades multidisciplinarias, por lo que el planteamiento diagnóstico debe ser similar en los tres casos, lo que disminuye la posibilidad de sesgos a la hora de la comparación. En el caso de la serie de Barcelona<sup>28</sup>, las diferencias geográficas y poblacionales obvias con Navarra suponían una oportunidad para el estudio de las diferentes causas de uveítis en distintas áreas geográficas. Por otro lado, se eligió el estudio realizado en Castilla y León<sup>33</sup>, debido a que es el que incluyó mayor número de pacientes dentro del resto de estudios disponibles. Además, compartía con Navarra características geográficas y étnicas como ser un área del interior del estado español y tener un bajo porcentaje de inmigración, por lo que las características se podrían aproximar a nuestro estudio.

Los resultados del estudio comparativo son, en general, bastante superponibles en las tres series. Cabe tener en cuenta que el tipo de consulta es el mismo en las tres series, ya que representan consultas de referencia para uveítis de carácter multidisciplinar dentro de cada región. El tamaño de la muestra, como se ha comentado es diferente, y ello puede ser la causa de que las diferencias entre la muestra de Castilla y León y de Navarra no hayan sido significativas en el estudio estadístico.

Es importante destacar que existe una diversidad demográfica entre las tres series. Por una parte, el porcentaje de pacientes extranjeros fue mayor en la serie de Barcelona lo que se puede atribuir a un mayor número de población inmigrante y, con toda probabilidad, el origen de la muestra en esta serie corresponde a población urbana y multiétnica. Este hecho diferencial ha podido contribuir a que la etiología infecciosa sea más frecuente en Barcelona.

La mayor edad media en la serie de Navarra viene dada por la inclusión de pacientes pediátricos en el resto de las dos series. La UA fue la más frecuente en las tres series y de forma concreta en la serie de Navarra, incluso por encima de estudios realizados en áreas del norte de países mediterráneos como Italia (51,2%)<sup>52</sup> o Portugal (60%)<sup>53</sup>. El porcentaje de uveítis no clasificables fue mayor en la serie de Navarra que en la de Barcelona y similar a la de Castilla y León. Esto puede ser debido a que la consulta multidisciplinar de nuestro centro es una consulta con menor experiencia y trayectoria ya que inició su andadura en el año 2010. En estudios previos realizados en la década de los 80 en España las uveítis no clasificables ascendían al 50,5%<sup>37</sup>. Este porcentaje ha ido disminuyendo de forma considerable con el paso de los años, de manera que en estudios posteriores, de finales de la década de los 90, el porcentaje se situaba en el 33,5%<sup>30</sup>. Este dato es similar al de otras series europeas más recientes<sup>35</sup>. La implementación de consultas de uveítis multidisciplinarias y la mejora en los métodos de diagnóstico microbiológico probablemente han sido los factores más importantes de este cambio en el diagnóstico.

Respecto al tipo de etiologías más frecuentes, la EA fue la primera seguida de la infección por herpes virus y la toxoplasmosis ocular en la serie de Navarra y de Castilla y León. En la serie de Barcelona, estas dos últimas fueron más frecuentes que la espondilitis. Una posible razón puede ser el menor número de pacientes con UA incluidos en la serie de Barcelona. La mayor prevalencia de toxoplasmosis y tuberculosis en la serie de Barcelona podría explicarse, en parte, por el mayor porcentaje de pacientes inmigrantes, sobre todo originarios de zonas con alta prevalencia de estas infecciones como América Latina<sup>28</sup>.

Este estudio presenta algunas limitaciones en varios aspectos. En primer lugar es un estudio retrospectivo, por lo que los datos dependen de la calidad de la información recogida previa a la realización del estudio. En segundo lugar, en la serie de Barcelona se excluyeron los síndromes de enmascaramiento. Por último, aunque en los tres centros el manejo es mediante una consulta multidisciplinar, la organización entre ellas difiere y posiblemente el abordaje diagnóstico utilizado no sea exactamente el mismo en cada una de ellas. Además las consultas

multidisciplinares de Navarra y Castilla y León son referencia en sus respectivas comunidades, pero la consulta de Barcelona es referencia también nacional por lo que la complejidad de los casos derivados a ésta sea posiblemente mayor.

El abordaje diagnóstico del paciente con uveítis debe ser individualizado y dirigido por la clínica que presente, tanto a nivel oftalmológico como sistémico. En este sentido, la decisión de iniciar el estudio etiológico se debe individualizar, debe tener en cuenta la gravedad de la uveítis y dependerá de la sospecha del oftalmólogo y de los datos que el ENO obtenga al llevar a cabo una historia clínica específica y una exploración física completa por aparatos.

Por todo esto, sería necesario un consenso acerca de la aproximación diagnóstica ante un paciente con uveítis. La situación más difícil es aquella en la que el oftalmólogo no es capaz de emitir un diagnóstico específico y el ENO no obtiene datos de sospecha en el interrogatorio ni la exploración física. Se trata del paciente con uveítis “sano”. En esta situación existe un consenso no escrito en el que el estudio básico debería incluir en todos los casos una analítica con reactantes de fase aguda, hemograma, bioquímica completa, perfil básico de orina, Mantoux y/o IGRAs, serología luética y una radiografía de tórax. En aquellos pacientes que probablemente vayan a requerir tratamiento inmunosupresor, se deberían añadir las serologías frente a virus de las hepatitis B y C y frente al VIH. En el caso de una UA, convendría añadir HLA-B27 y una radiografía de columna lumbar y sacroilíacas.

Las UMU no sólo han demostrado su utilidad en la mejora del diagnóstico de las uveítis, sino también a la hora de implementar los tratamientos inmunosupresores. La incorporación de los nuevos tratamientos biológicos en las uveítis dirigidos frente a moléculas como el TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, CD-20, IFN- $\alpha$  y CTLA-4, con sus potenciales efectos secundarios, hace que cada vez sea más necesaria la presencia y coordinación de un equipo experimentado oftalmólogo-ENO. Ello facilitará la utilización de forma racional de estos tratamientos y el control de sus efectos secundarios. Será de vital importancia una vez iniciado los tratamientos biológicos en la UMU, el control de factores de riesgo cardiovascular, el despistaje de lesiones malignas o premalignas y de infecciones graves que puedan aparecer

durante el seguimiento, el *screening* de autoanticuerpos inducidos por estas nuevas moléculas y, por último, el consejo gestacional dado que muchas de las pacientes son mujeres jóvenes en edad reproductiva.

Pero el futuro del tratamiento de las uveítis, no sólo se centra en la aplicación de terapias de forma sistémica sino que los nuevos tratamientos inmunosupresores intravítreos como los dispositivos de liberación retardada de esteroides ya comercializados o los tratamientos biológicos intravítreos experimentales para dianas terapéuticas diferentes como IL-6 e IL-17.

Por último, se hace cada vez más necesario en el mundo globalizado actual, la integración de diferentes UMU interconectadas en red, a nivel de sociedades científicas nacionales e internacionales, para poder llevar a cabo registros de pacientes y avanzar de esta forma en el estudio del diagnóstico y tratamiento de las uveítis.

Aunque el porcentaje de uveítis no clasificables en la UMU del CHN es similar al de otras series europeas, fue más elevado que el de las series de Castilla y León y Barcelona. En línea generales, los pacientes con uveítis de Navarra son similares a los de la serie de Castilla y León y esto puede ser debido a que ambas son muestras de regiones del interior y con menor porcentaje de población inmigrante que la de Barcelona. Este estudio refuerza la idea que aunque las diferencias no son muy marcadas entre las tres regiones sí que existen, por lo que es preciso realizar más estudios epidemiológicos en distintas regiones para poder evaluar estas diferencias interregionales.



## 7. Conclusiones



## 7. Conclusiones

7.1. Las características de los pacientes con uveítis en la UMU de Navarra son similares a las de los pacientes de otras regiones de nuestro país. Las uveítis anteriores unilaterales y las idiopáticas o no clasificables fueron las más frecuentes en nuestra serie.

7.2. Gracias a la implementación de UMU y a la colaboración con la figura del ENO, se puede establecer el diagnóstico de la uveítis hasta en el 70% de los casos.

7.3. Se pone de manifiesto con este estudio el valor del manejo multidisciplinar y la necesidad de un equipo oftalmólogo-ENO experimentado en este tipo de patología dada la complejidad del diagnóstico y tratamiento.

7.4. Es necesario la realización de registros de uveítis en otras regiones de nuestro país, como el realizado en la UMU-CHN, que permitan la comparación con otras series de pacientes de otras unidades de España.



## 8. Bibliografía



## 8-Bibliografía

- 1-Snell RS, Lemp MA: The eyeball. In: Snell RS, Lemp MA, eds: Clinical Anatomy of the Eye, 2<sup>nd</sup> ed. Malden, MA, Blackwell Science, 1998, pp 140-156.
- 2-Kanski J. Oftalmología clínica. 6ª edición. 2009 Elsevier Barcelona, España.
- 3-Foster S, Vitale A. Diagnosis and treatment of uveitis. Chapter 3. Definition, classification, etiology and epidemiology. Pensilvania. 2002. Saunders Company.
- 4-Hajj-Ali RA, Lowder C, Mandell BF. Uveitis in the internist's office: are a patient's eye symptoms serious? Cleve Clin J Med 2005;72:329-39.
- 5-De Smet MD, Taylor SRJ, Bodaghi B et al. Understanding uveitis: The impact of research on visual outcomes. Prog Retin Eye Res 2011;30:452-70.
- 6-Nussenblatt RB: The natural history of uveitis. Int Ophthalmol 1990, 14:303-308.
- 7-Suttorp-Schulten MS, Rothova A: The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey.Br J Ophthalmol.1996; 80: 844-848.
- 8-Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. Medicine (Baltimore). 2001; 80: 263-270.
- 9-Kolbelt G, Bodaghi B, Richard B et al. The cost of uveitis treatment in France: a one-year retrospective analysis. Abstract of the ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) Eleventh Annual European Congress.November 8-11 2008. Athens, Greek. Value Health. 2008; 11: A335-659.
- 10-Kirbach SE, Hayes OA, Cifaldi MA.The economic burden of Uveitis. Arthritis Rheum.2010;62 suppl 10:788.
- 11-Adán-Civera A, Benítez-del-Castillo JM, Blanco-Alonso R et al. Carga y costes directos de la uveítis no infecciosa en España. Reumatol Clin.2016;12:196-200.
- 12- Andonegui J. Manifestaciones oculares de las enfermedades sistémicas. Anal Sist Sanit Navar. 2008; 31:7-11.
- 13-Miserocchi E, Flogliato G, Modorati G et al. Review on the Worldwide epidemiology of uveitis. Eur J Ophthalmol.2013;23:705-717.
- 14- Fonollosa A, Adán A. Uveítis: un abordaje multidisciplinar. Arch Esp Oftalmol. 2011; 86:393-4.

- 15-Darrell RW, Wagener HP, Kurland LT. Epidemiology of uveitis. Incidence and prevalence in a small urban community. *Arch Ophthalmol.* 1962;68:502-14.
- 16-Tran VT, Auer C, Guex-Crosier Y, et al. Epidemiology of Uveitis in Switzerland. *Ocul Immunol Inflamm.* 1994;2:169-76.
- 17-Freedman J. Incidence of uveitis in Bantu-speaking negroes of South Africa. *Br J Ophthalmol.* 1974; 58: 595-9.
- 18-Saari KM, Päivönsalo-Hietanen T, Vaahtoranta-Lehtonen H, et al. Epidemiology of endogenous uveitis in south-western Finland. *Acta Ophthalmol Scand.* 1995;73: 345-9.
- 19-Dandona L, Dandona R, John RK, et al. Population based assesment of uveitis in an urban population in suthern India. *Br J Ophthalmol.* 2000;84: 706-9.
- 20-Gritz DC, Wong IG .Incidence and prevalence of uveitis in Nothern California;the Nothern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology.* 2004;111: 35-46.
- 21-McCannel CA, Holland GN, Helm CJ,et al ; UCLA Community-Based Uveitis Study Group. Causes of uveitis in the general practice of Ophthalmology. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:35-46.
- 22-Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol.* 1987;103:234-5.
- 23-Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. The Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005; 140:509-16.
- 24-Rathinam SR, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55:173-183.
- 25-Rao NA. Uveitis in developing countries. *Indian J Ophthalmol.* 2013 ;61:253-254.
- 26-Llorenç Bellés V, Adán Civera A, Espinosa Garriga G, et al. Caracterización de las uveítis diagnosticadas en un centro de referencia en un área de Barcelona. *Med Clin (Barc).* 2012; 138:277-282.



- 27-Garcia Cruz R, Fernández Vega Sanz L, Lalaurie F, et al .Encuesta etiológica y su codificación en una muestra de 107 casos de pacientes con uveítis. Arch Soc Esp Oftal.1982;42:453-460.
- 28-Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, et al .Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population.The challenge of globalization. Acta Ophthalmologica.2015; 93: 561-7.
- 29-Jimenez López A, Alió Sanz J, Fuertes Martín A, et al .Uveítis: estudio etiológico de 102 casos. Rev Clin Esp .1986;179: 289-292.
- 30-Bañares A, Jover JA, Fernández-Gutierrez B, et al. Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. Arthritis Rheum.1997;40: 358-70.
- 31-Prieto del Cura M, González Guijarro J .Complicaciones de las uveítis : Prevalencia y factores de riesgo en una serie de 398 casos. 2009, Arch Soc Esp Oftamol .2009;84: 523-528.
- 32-Jones NP. The Manchester Uveitis clinic: The first 3000 patients, 2: Uveitis Manifestations, Complications, Medical and Surgical Management.Ocul Immunol Inflamm.2013;23:127-34.
- 33-Juberias JR, Montero J, Calonge M, et al.Distribución de las uveítis en un centro de referencia. Arch Soc Esp Oftalmol 1997; 72: 665-670.
- 34-Mercanti A, Parolini B, Bonora A, et al . Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern Italia.Analysis of 655 new cases. Acta Ophthalmol Scand. 2001; 79: 64-8.
- 35-Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, et al. Uveitis subtypes in a German interdisciplinary uveitis center-analysis of 1916 patients. J Rheumatol.2009;36: 127-136.
- 36-Thean LH, Thompsom J, Rosenthal AR.A uveitis register at the Leicester Royal Infirmary. Ophthalmic Epidemiol.1996;3:151-8.
- 37-Santin M, Badrinas F, Mascaró J, et al. Uveítis: estudio etiológico de 200 casos según protocolo. Med Clin (Barc).1991; 96: 641-644.
- 38-Jones NP. The Manchester Uveitis Clinic: the first 3000 patients-epidemiology and casemix. Occul Immunol Inflamm.2015; 23:118-26.

- 39-Wulle KG, Reichel M. Diagnostisches Vorgehen bei Uveitis-Patienten zur Findung allgemeiner Begleiterkrankungen. *Klin Mbl. Augenheilk.* 1984;185:22-4.
- 40-Rosenbaum JT, Nozid RA. Uveitis: Many diseases, one diagnosis. *The American Journal of Medicine.* 1985; 79: 545-547.
- 41-Rosembaun JT. Uveitis . An internist's view. *Arch Intern Med.* 1989; 149: 1173-1176.
- 42-Boullet L, Sarrot-Reynauld F, Gonzalvez B, et al. Prise en charge diagnostique des uveitis: à propos d'une étude prospective de 125 patients. *J Fr Ophthalmol.* 2000; 23:569-75.
- 43-Le Scanff J, Sève P, Kodjikian L, et al .Interest of an internist's consultation in uveitis. Comparative study in 66 cases. *Rev Med Interne.* 2006; 27:671-8
- 44-Nguyen AM, Sève P, Le Scanff J, et al. Clinical and etiological aspects of uveitis: a retrospective study of 121 patients referred to a tertiary centre of ophthalmology. *Rev Med Interne.* 2011;32:9-16.
- 45-Hodgkins P, Hull RG, Evans AR, et al . Osteoporosis: a survey of consultant ophthalmologists. *Br J Ophthalmol* 1997;81:260-1.
- 46-Wakefield D, McCluskey P, Wildner G, et al. Inflammatory eye disease: pre-treatment assessment of patients prior to commencing immunosuppressive and biologic therapy: Recommendations from an expert committee. *Autoimmun Rev.* 2017;16:213-222.
- 47-Conant MM, Vrasich CR, Wongsakhaluang JV, et al. Role of the Infectious Disease Consultant in Management of Patients With Tuberculosis-Associated Ocular Inflammation. *Open Forum Infect Dis.* 2015;3:ofv195.
- 48-Mantrana-Bermejo ME, Bernabeu-Wittel J. Uveítis. Un reto diagnóstico multidisciplinar. *Med Clin (Barc).* 2012; 138: 293-295.
- 49-Benitez del Castillo JM, Blanco Alonso R, Cordero Coma M, et al. Uveítis. Protocolos diagnósticos y nuevas estrategias terapéuticas. Grupo Español Multicéntrico para Estudio de Uveítis-GEMU. *Sociedad Española e Inflamación ocular-SEDU.* 2011.
- 50-Calvo Hernández LM, Bautista Salinas RM, Cervera Segura R, et al . Uveítis. Un reto para el internista. *An Med Interna.* 2008;25:141-8.

51-Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2005;45:1-13.

52-Cimino L, Aldigeri R, Salvarini C, et al. The causes of uveitis in a referral centre of Northern Italy. *Int Ophthalmol* 2010;30:521-9.

53-Palmares J, Coutinho MF, Castro-Correia J. Uveitis in Northern Portugal. *Curr Eye Res.* 1990;9: 31-4.



## **9. Otras publicaciones y comunicaciones a congresos**



## 9. Otras publicaciones y comunicaciones a congresos

### 9.1-Publicaciones

- Fanlo-Mateo P, Heras-Mulero H, Jiménez-Bermejo F, Montes-Díaz M. Birdshot-like retinochoroidopathy as onset of Whipple's disease. Arch Soc Esp Oftalmol. 2016;91:48-9.

### 9.2-Comunicaciones a congresos

- **26º Reunión Nacional del Grupo Español de estudio de las uveítis e inflamación ocular (GEMU).** Valencia 1 y 2 de marzo 2013

- Fanlo P, Mellado M, Heras H, Pérez C. Sistema nervioso central y uveítis: serie de 18 casos.

- **12ºth International Ocular inflammation Society Congress. 2ºnd International assembly of ocular inflammation societies. 27º Reunión Nacional de Uveítis.** Valencia, 27 y 28 de febrero y 1 de marzo 2014

- Fanlo Mateo P. Retinal arterial and venous thrombosis as the first manifestation of syphilis.

- Fanlo Mateo P. Birdshot like retinochoroidopathy associated with Whipple's disease".

- **29º Reunión Nacional del Grupo Español de estudio de las uveítis e inflamación ocular (GEMU).** Madrid 26 de Febrero 2016

- Fanlo P. Use of new anticoagulants in retinal thrombosis and ischemic optic neuritis secondary to antiphospholipid syndrome (APS).

- Fanlo P. Treatment of episcleritis in Behçet disease with tocilizumab.

- Fanlo P. A new approach treatment for acute retinal necrosis by varicella zoster virus in immunocompetent patient.

- Fanlo P. An unusual presentation of autoimmune acquired hemophilia A: angle-closure glaucoma due to hemorrhagic choroidal detachment.

• **30º Reunión Nacional del Grupo Español de estudio de las uveítis e inflamación ocular (GEMU).** Madrid viernes 24 de febrero de 2017

- González Recio PE, Fanlo Mateo P, Heras Mulero H, Plaza Ramos P. Panuveitis associated to Hodgkin's lymphoma.

- Fanlo Mateo P, Heras Mulero H, González Recio P, Plaza Ramos P. Retinal vasculitis: is it associated with systemic vasculitis?

- Fanlo Mateo P, Heras Mulero H, González Recio P, Plaza Ramos P. Adalimumab in patients with refractory uveitis: study of 34 patients.

- Plaza Ramos P, Heras Mulero H, Fanlo Mateo P, Compains Silva E. Choroidal neovascular membrane in Birdshot chorioretinopathy. A case report.

- Abascal Azanza C, Heras Mulero H, Fanlo Mateo P, Compains Silva E. Macular edema following acute retinal necrosis.

• **I Congreso de la Sociedad Española de inflamación Ocular (SEIO)** Barcelona, 6 de junio 2015

- Carrasquer T, Fanlo P, Heras H, Clemós. Uveítis anterior hipertensiva con hiphema: ¿Herpes o Síndrome de Behçet?

- Fanlo P, Heras H, Carrasquer T, Clemós S, Ibáñez J. Anakinra como nueva opción terapéutica en la afectación ocular en el síndrome de Behçet.

• **II Congreso de la Sociedad Española de inflamación Ocular (SEIO)** Madrid, 2 y 3 de junio 2016

- Fanlo P, Heras H, Pérez Parra D, Compains E, Elejalde I. Biosimilares en uveítis: a propósito de dos casos.

- Salinas C, Heras H, Fanlo P, Comapins E, Dávila A. Fibrosis lacrimal y escleritis posterior como manifestación de probable enfermedad relacionada con IgG4.



- **Sociedad de Medicina Interna de Aragón, Navarra, La Rioja y País Vasco.** Bilbao, 30 y 31 de Mayo 2014
  - Lacruz B, Antoñana V, González MC, Mendoza T, Elejalde I, Belzunce A, Fanlo P. Panuveítis bilateral y edema macular en paciente con sarcoidosis probable.
- **17th International Vasculitis & ANCA Workshop.** London, April 19-22, 2015
  - Fanlo Mateo P, Carrasquer Pirla T, Clemós Matamoros S, Menéndez Ozcoidi T, Heras Mulero H, Elejalde Guerra I, Liberal Iriarte I. Retinal vasculitis: is it associated with systemic vasculitis?
- **Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) 2013**
  - Fanlo Mateo P, Heras Mulero H, Giménez Mendoza A, Clemós Matamoros S, Liberal Iriarte I, Elejalde Guerra I, Etxebarría Luis M, Pérez García C. Adalimumab como estrategia terapéutica en uveítis.
- **XXXV Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).** Murcia, 19 al 21 de noviembre de 2014
  - Fanlo Mateo P, Heras Mulero H, Liberal Iriarte I, Elejalde Guerra I, Echeverría Lus M, Belzunce Manterola A, Pérez García C, Goldaracena Tanco B. Evolución y seguimiento a 3 meses de 100 pacientes en una consulta multidisciplinar de uveítis de referencia.
  - Lacruz Escalada B, Fanlo Mateo P, Elejalde Guerra I, Heras Mulero H, Etxebarría Lus M, Clemos Matamoros S, Belzunce Manterola A, Liberal Iriarte L. Estudio de uveítis asociadas a espondiloartropatías en una consulta multidisciplinar de referencia.
- **XXXVI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).** Sevilla, 11-13 noviembre 2015

- Fanlo P, León M, Heras H, Carrasquer T, Clemós S, Pérez D, Gonzalez P, Antoñana V. Adalimumab en pacientes con uveítis refractaria : estudio de 34 pacientes.

• **XXXVII-Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).**

Zaragoza, 23-25 noviembre 2016

- Pérez Parra D, Fanlo Mateo P, León Rosique M, Heras Mulero H, Carrasquer Pirla T, Duro Suárez V, Redondo Arriazu A, Modesto dos Santos J. Estudio descriptivo de uveítis posterior en una consulta multidisciplinar de uveítis de referencia.

- Pérez D, Fanlo Mateo P, León Rosique M, Heras Mulero H, Albás Rosorral S, Rojo Álvaro J, Badiola Urquiaga L, Antoñana Sáenz V. Estudio descriptivo de uveítis anterior en una consulta multidisciplinar de uveítis de referencia.

