



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

TRABAJO FIN DE GRADO DE MEDICINA

Eficacia de Abatacept en el tratamiento de la uveítis asociada a artritis idiopática juvenil.

AUTOR: Rodríguez González, Pablo.

TUTOR: Mera Varela, Antonio José.

COTUTOR 1: Souto Vilas, Alejandro.

COTUTORA 2: Pampín Pérez, Eva.

COTUTOR 3: González Fernández, Ignacio.

COTUTOR 4: Fernández Fernández, David.

Departamento: Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina.

Curso académico: 2019/2020

Convocatoria: Junio 2020

ÍNDICE DE CONTENIDOS.

1. RESUMEN.	5
2. INTRODUCCIÓN.	8
2.1. ANTECEDENTES.	8
2.2. JUSTIFICACIÓN DEL PRESENTE TRABAJO.	10
3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.	11
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL.	11
3.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.	11
4. MATERIAL Y MÉTODOS.	12
4.1. DISEÑO.	12
4.2. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.	12
4.2.1. UNIDADES DE ESTUDIO.	12
4.2.1.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS.	12
4.2.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE ESTUDIOS.	13
4.2.2. BÚSQUEDA SISTEMÁTICA.	13
4.2.2.1. PLANTEAMIENTO.	13
4.2.2.2. LÍMITES DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA SISTEMÁTICA.	14
4.2.2.3. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA.	14
4.2.2.3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.	14
4.2.3. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.	14
4.2.3.1. BÚSQUEDA SECUNDARIA.	15
4.2.4. RECOGIDA DE DATOS.	15
4.2.4.1. VARIABLE PRINCIPAL DEL ESTUDIO: EFICACIA DE ABATACEPT EN LA UVEÍTIS ASOCIADA A AIJ.	15
4.2.4.2. VARIABLES DESCRIPTIVAS DEL ESTUDIO.	16
4.2.4.3. VARIABLES DESCRIPTIVAS DE LOS PACIENTES DE CADA ESTUDIO.	16
4.2.4.4. VALORACIÓN DE CALIDAD.	17
4.2.4.5. VALORACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA.	18
5. RESULTADOS.	19
5.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA.	19
5.1.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.	19
5.1.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.	20
5.1.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS.	22
5.2. ESTUDIO DE EFICACIA.	24
5.2.1. EFICACIA EN FUNCIÓN BCVA.	24

5.2.2. EFICACIA EN FUNCIÓN DE SUN WORKIGN GROUP.....	26
5.2.3. EFICACIA EN FUNCIÓN DEL CONTROL DE BROTES.....	27
6. DISCUSIÓN.....	29
7. CONCLUSIÓN.....	31
8. ANEXO.....	32
9. BIBLIOGRAFÍA.....	33

1. RESUMEN.

Antecedentes: La artritis idiopática juvenil es la enfermedad reumática más común en la edad pediátrica, siendo la uveítis la complicación extraarticular más frecuente.^{1,2} La uveítis, si no es tratada adecuadamente, puede desencadenar en la aparición de complicaciones oculares potencialmente irreversibles como ceguera.³

Siguiendo las indicaciones actuales de cribado y tratamiento de dicha complicación, se recomienda el abordaje farmacológico escalonado, comenzando por corticoterapia tópica hasta llegar a la instauración de tratamiento con fármacos biológicos.^{2,4} El tratamiento de la uveítis asociada a la artritis idiopática juvenil sigue siendo un desafío, debido a la agresividad de la enfermedad, y a la frecuencia de las complicaciones anteriormente citadas. En los últimos años distintos ensayos clínicos han evaluado la eficacia de otros fármacos como Abatacept, como tratamiento de segunda línea en la uveítis asociada a artritis idiopática juvenil.^{5,6}

Objetivos: Analizar la eficacia de Abatacept en el tratamiento de la uveítis asociada a artritis idiopática juvenil a partir de los datos publicados en la literatura científica.

Material y Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica, siguiendo las pautas del consenso PRISMA⁷ de los datos publicados mediante búsqueda en las siguientes bases de datos: *Medline, Embase, Cochrane Library y Web Of Science.*

Resultados: De un total de 89 referencias encontradas, 6 estudios⁸⁻¹³ cumplieron los criterios de selección, con un total de 64 paciente seguidos durante un tiempo medio por paciente de 11.5 meses. Todos los pacientes presentaron uveítis asociada a artritis idiopática juvenil con refractariedad a uno o más fármacos modificadores de la enfermedad, así como a uno o más fármacos biológicos anti-TNF.

Conclusiones: Abatacept se muestra como un fármaco prometedor en el tratamiento de la uveítis asociada a artritis idiopática juvenil refractaria a tratamiento, atendiendo a la eficacia en la mejoría de la agudeza visual, así como en el control de brotes y la disminución de la clínica inflamatoria ocular. No obstante, se hace necesario el diseño de un mayor número de estudios, en forma de ensayos clínicos aleatorizados o seguimientos prospectivos de grandes series para poder corroborar la eficacia de Abatacept de forma categórica.

Antecedentes: A artrite idiopática xuvenil é a enfermidade reumática máis común na idade pediátrica, sendo a uveíte a complicación extraarticular máis frecuente.^{1,2} A uveíte, se non é tratada adecuadamente, pode desencadear na aparición de complicacións oculares potencialmente irreversíbeis, como cegueira.³

Seguindo as indicacións actuais de cribado e tratamento de dita complicación, recomendase a abordaxe farmacolóxica escalonada, comezando por corticoterapia tópica ata chegar á instauración de tratamento con fármacos biolóxicos.^{2,4} O tratamento da uveíte asociada á artrite idiopática xuvenil segue a ser un desafío, debido á agresividade da enfermidade, e a frecuencia das complicacións anteriormente citadas. Nos últimos anos foi aprobado o uso de Abatacept como tratamento de segunda liña na artrite idiopática xuvenil.⁶

Obxetivos: Analizar a eficacia de Abatacept no tratamento da uveíte asociada á artrite idiopática xuvenil a partir dos datos publicados na literautea científica.

Material e Métodos: Realizouse unha revisión sistemática da literatura científica, seguindo as pautas do consenso PRISMA⁷ dos datos publicados mediante búsqueda nas seguintes bases de datos: *Medline, Embase, Cochrane Library e Web Of Science*.

Resultados: Dun total de 89 referencias atopadas, 6 estudos⁸⁻¹³ cumpriron os criterios de selección cun total de 64 doentes seguidos durante un tempo medio por doente de 11.5 meses. Todos os doentes presentaron uveíte asociada a artritis idiopática xuvenil con refractariedade a un ou máis fármacos modificadores da enfermidade, así como a 1 ou máis fármacos biolóxicos anti-TNF.

Conclusións: Abatacept móstrase coma un fármaco prometedor no tratamento da uveíte asociada á artrite idiopática xuvenil refractaria ao tratamento, atendendo á eficacia na melloría da agudeza visual, así como no control de brotes e na diminución da clínica inflamatoria ocular. Non obstante, faise necesario o deseño dun maior número de estudos, en forma de ensaios clínicos aleatorizados ou seguimentos prospectivos de grandes series para poder corroborar a eficacia de Abatacept de forma categórica.

Background: Juvenile idiopathic arthritis is the most common rheumatic disease in pediatric age, with uveitis being the most frequent extra-articular complication.^{1,2} Uveitis, if not properly treated, can lead to potentially irreversible ocular complications as blindness.³ Following the current guidelines for screening and treatment of this complication, a staggered pharmacological approach is recommended, starting with topical corticosteroid and finalizing with biological drugs.^{2,4} The treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis remains a challenge due to the aggressiveness of the disease and the frequency of the mentioned above complications. In recent years, the use of Abatacept has been approved as a second-line treatment in juvenile idiopathic arthritis.⁶

Targets: To analyze the efficacy of Abatacept in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis from the current data published in the scientific literature.

Material and Methods: A systematic has been done, following the PRISMA⁷ guidelines, using the published scientific literature through the following databases: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library* and *Web of Science*.

Results: On an overall 89 references founded, 6 studies⁸⁻¹³ with a total of 64 patients followed for a mean time per patient of 11.5 months have been identified. All patients present uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with refractory to one or more disease modifying drugs, as well as 1 or more anti-TNF biological drugs.

Consensus: Abatacept is shown as a promising drug in the treatment of uveitis associated with treatment-refractory juvenile idiopathic arthritis, considering its efficacy in improving visual acuity, as well as in the control of flare-ups and the decrease in inflammatory eye symptoms. However, it is necessary to design a larger number of studies, like randomized clinical trials or prospective follow-ups of large series, to be able to corroborate the efficacy of Abatacept definitely.

2. INTRODUCCIÓN.

2.1. ANTECEDENTES.

Bajo la descripción de Artritis Idiopática Juvenil (de ahora en adelante, AIJ) se agrupan una serie de enfermedades autoinmunes que cursan con inflamación articular, de duración mayor o igual a seis semanas y de causa no filiada que afectan a pacientes menores de 16 años^{15,16}

La AIJ constituye la enfermedad reumática más frecuente en población pediátrica, y una causa importante de discapacidad a corto y largo plazo.¹⁶

Tanto la incidencia como la prevalencia de AIJ varían en función de las distintas publicaciones consultadas. Así, en países desarrollados nos encontramos con una incidencia de 8-14 por cada 100.000 niños menores de 16 años, mientras que la prevalencia se encuentra entre 70 y 400 por cada 100.000.¹⁷⁻¹⁹

Siguiendo los criterios de la *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR), nos encontramos con 8 categorías diferenciadas y excluyentes entre sí de AIJ, como son la artritis sistémica, oligoartritis, poliartritis con factor reumatoide negativo y/o positivo, artritis psoriásica, artritis asociada a entesitis y artritis indiferenciada.¹⁵

La AIJ al ser una enfermedad de presentación en edad pediátrica, supone un riesgo de desarrollo de patologías y discapacidades asociadas tanto a largo como a corto plazo.¹⁶ Así, son numerosas las complicaciones asociadas a la AIJ, siendo la uveítis crónica anterior la complicación extra-articular más frecuente.^{1,2}

Se define uveítis crónica anterior (de ahora en adelante UCA), como la inflamación, ya sea primaria o secundaria, unilateral o bilateral, de la cámara anterior del globo ocular (espacio contenido entre córnea e iris)^{20,21}

En el contexto de la AIJ, la UCA se presenta de forma generalmente asintomática, y sin evidencia externa de inflamación.^{16,22} por lo que si no es diagnosticada y tratada adecuadamente, puede desencadenar en la aparición de complicaciones potencialmente irreversibles como cataratas, glaucoma, queratopatía en banda, edema cístico macular crónico y, finalmente, ceguera en un 10-20% de los pacientes con uveítis.^{3,22-25} Cabe destacar que la uveítis sigue siendo uno de las principales causas de ceguera infantil en países desarrollados.¹⁴

Teniendo en cuenta las consecuencias potencialmente fatales de la uveítis crónica anterior asociada a artritis idiopática juvenil (de ahora en adelante AIJ-U), tanto las guías españolas, como el documento de consenso de *Single Hub and Access point for pediatric rheumatology in Europe* (SHARE), así como el *American College of Rheumatology* (ACR) recomiendan el cribado de dicha complicación, en todos los pacientes diagnosticados de AIJ.^{2,4,26} Así para el

cribado y seguimiento clínico de la AIJ-U, se consideran útiles las indicaciones del *Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting working group*.²¹ (Tabla2)

El tratamiento de la uveítis crónica asociada con AIJ sigue siendo un desafío, debido a la agresividad de la enfermedad, y a la frecuencia de las complicaciones anteriormente citadas.

El ACR como el documento de consenso SHARE, así como las guías alemana y española recomiendan un tratamiento temprano. Este se basa en un régimen terapéutico escalonado, comenzando con el uso de corticoesteroides tópicos (acetato de prednisona 1%) continuados de corticoterapia sistémica, seguidos por uso de fármacos modificadores de la enfermedad (de ahora en adelante FAMES) como metrotexato, y llegando, finalmente, al uso de agentes biológicos.^{2,4,26,27}(Figura1)

De acuerdo con las recomendaciones de la *European League Against Rheumatism* (EULAR), así como distintas publicaciones recientes, el uso de fármacos biológicos (tales como infliximab, daclizumab, etanercept, adalimumab, Abatacept, tocilizumab y rituximab) supone cierto beneficio en los pacientes con uveítis refractaria a terapias convencionales como los corticoesteroides y el metrotexato.^{2,28-33}

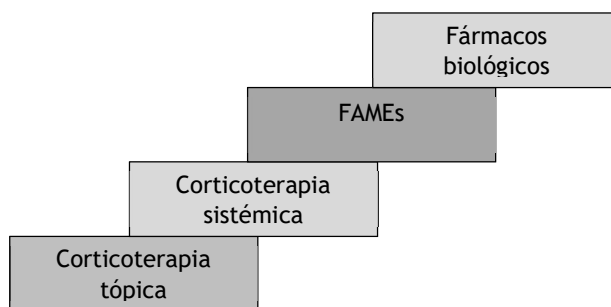


Figura 1.- Tratamiento escalonado de AIJ.

Así, la recomendación actual, una vez superados los primeros escalones terapéuticos, y en caso de no mejoría, es la asociación de un FAME (preferentemente MTX) y un fármaco biológico anti-TNF, pudiendo aumentar la dosis y/o la frecuencia del biológico hasta llegar a dosis máxima. Una vez llegada a dosis máxima se recomienda el cambio de fármaco biológico.^{2,26}

De este modo, una vez llegado al tercer escalón terapéutico, la evidencia científica actual recomienda la instauración de tratamiento con adalimumab, infliximab o golimumab (ambos anti-TNF).^{2,4,26} Sin embargo, podemos encontrar una serie de estudios que evidencian una mayor efectividad de adalimumab sobre infliximab y golimumab en cuanto a remisión y mantenimiento de la misma.^{29,30,34} Quedando de esta forma, el siguiente orden de prioridad a la hora de instauración de terapia biológica: adalimumab> infliximab> golimumab> otros fármacos biológicos²

Actualmente, ante el fracaso del tratamiento biológicos anti-TNF, la literatura científica recomienda el rescate con fármacos inmunosupresores como son: micofenolato de mofetilo, leflunomida y/o ciclosporina.³⁵⁻³⁷ Los cuales son conocidos por su papel inmunosupresor y sus potenciales efectos adversos como diarrea, leucopenia, trombopenia, sepsis, vómitos, alteraciones de la mucosa oral, eczema, hirsutismo, incremento de creatinfosfoquinas,

alteración de parámetros hepáticos, hiperlipidemia, hipertensión...³⁸⁻⁴⁰ Del mismo modo las guías de tratamiento dejan abierta la posibilidad del uso de Abatacept como tratamiento de la AIJ-U refractaria al tratamiento con los fármacos biológicos anteriormente citados.^{2,4,8}

En los últimos años ha sido aprobado un nuevo biológico para el tratamiento de la AIJ, Abatacept, (Orencia®) por la *Food and Drugs Administration* (FDA) en 2008, y la *European Medicines Agency* (EMA) en 2010, para el tratamiento de la AIJ poliarticular activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 o más años refractarios al tratamiento con FAMEs, incluyendo, al menos, un inhibidor de TNF. Se puede administrar tanto en monoterapia como combinado con metotrexato (MTX).⁶

Abatacept, es una proteína de fusión consistente en la unión del dominio extracelular de CTLA-4 (antígeno 4 de linfocito T citotóxico) unido a una porción Fc de IgG1. Actúa como modulador selectivo de la señal coestimuladora CD80/86:CD28, esencial para la activación de las células T. Al bloquear la unión CD80/86 a CD28, se impide la respuesta inmunitaria llevada a cabo por las células T, mediante su inactivación.⁴¹

Atendiendo a la ficha técnica, Abatacept muestra un mejor perfil de seguridad, comparado con los fármacos de rescate más utilizados (micofenolato de mofetilo, ciclosporina y/o leflunomida), lo que le confiere un gran atractivo en caso de su utilización como tratamiento de rescate de la AIJ-U refractaria.^{6,38-40}

2.2. JUSTIFICACIÓN DEL PRESENTE TRABAJO.

El presente trabajo trata de conocer la eficacia de Abatacept en el tratamiento de la uveítis asociada a artritis idiopática juvenil, a partir de los datos recogidos en los diferentes estudios publicados en la literatura científica; Ya que podría significar una mejoría substancial en el manejo y tratamiento de esta complicación en los pacientes con AIJ.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL.

El objetivo de esta revisión sistemática es identificar el impacto de Abatacept sobre la uveítis asociada a artritis idiopática juvenil a partir de los datos disponibles en los distintos estudios publicados.

3.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

El uso de Abatacept en pacientes con artritis idiopática juvenil, supone una mejoría en la clínica extraarticular de uveítis respecto a los tratamientos actuales.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1. DISEÑO.

Con el fin de lograr el objetivo de este estudio, proponemos la realización de una revisión sistemática, y si los datos fueran suficientes y comparables, un meta-análisis de los datos publicados en la literatura científica.

4.2. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.

Durante el desarrollo de este estudio, se seguirán las pautas del consejo PRISMA en cuanto a flujo y lista de comprobación se refiere.⁷

4.2.1. UNIDADES DE ESTUDIO.

Las unidades de estudio serán los artículos científicos publicados hasta el momento, sobre el uso de Abatacept en el tratamiento de la AIJ-U, tales como series de casos, ensayos clínicos, abstracts y registros a congresos.

4.2.1.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS.

Serán incluidos aquellos estudios que se ajusten a los siguientes criterios PICO:

- I. **(Población)** La población se corresponderá a pacientes con AIJ-U.
- II. **(Intervención)** La intervención serán pacientes con AIJ-U en tratamiento con Abatacept, ya sea en monoterapia o combinado con otros fármacos (corticoides y/o cualquier otro fármaco inmunosupresor)
- III. **(Control/comparación)** Se han incluido estudios en los cuales figura cualquier alternativa a Abatacept (placebo, tratamiento previo a Abatacept, situación basal previa sin tratamiento, eficacia y seguridad en función de régimen terapéutico, duración de tratamiento, etc.)
- IV. El **outcome (Resultado)** será el efecto de dicho fármaco en relación con la aparición/progresión clínica de la uveítis.

4.2.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE ESTUDIOS.

Los criterios de exclusión de estudios para el presente trabajo serán:

- I. Estudios que presenten pacientes con otras patologías reumáticas distintas de la AIJ.
- II. Estudios que no aporten datos sobre uveítis asociada a artritis idiopática juvenil y/o excluyan a pacientes con AIJ-U activa.
- III. Estudios descriptivos o revisiones previas, así como opiniones de expertos.
- IV. Estudios que non aporten información, o bien esta sea insuficiente, sobre parámetros de eficacia.
- V. Estudios en los que por su diseño o presentación sea imposible la extracción de datos.

4.2.2. BÚSQUEDA SISTEMÁTICA.

4.2.2.1. PLANTEAMIENTO.

Se identificarán estudios en formato final de publicación y abstract. Para realizar lo anteriormente citado, serán usadas las siguientes bases de datos:

- Medline a través de PubMed.
- Embase.
- Cochrane Library.
- Web Of Science.

Durante la búsqueda se explorarán todos los sinónimos relativos a población, intervención y outcome. (Tabla 1)

Población			
Juvenile Arthritis	Juvenile Idiopathic Arthritis	Still Disease Juvenile Onset	Arthritis, Juvenile Enthesitis-Related
Arthritis, Juvenile Chronic	Idiopathic Arthritis Juvenile	Systemic Arthritis Juvenile	Enthesitis Related Arthritis Juvenile
Chronic Arthritis Juvenile	Juvenile-Onset Still Disease	Arthritis Juvenile Systemic	Juvenile Enthesitis-Related Arthritis
Juvenile Rheumatoid Arthritis	Juvenile Onset Still Disease	Juvenile Systemic Arthritis	Psoriatic Arthritis Juvenile
Arthritis Juvenile Idiopathic	Stills Disease Juvenile-Onset	Juvenile-Onset Stills Disease	AIJ
Juvenile Chronic Arthritis	Juvenile-Onset Stills Disease	Juvenile Onset Stills Disease	JIA
Arthritis Juvenile Rheumatoid	Stills Disease Juvenile Onset	Stills Disease Juvenile-Onset	IJA
Rheumatoid Arthritis Juvenile	Still Disease Juvenile-Onset	Polyarthritis Juvenile Rheumatoid Factor Positive	
Arthritis Juvenile Psoriatic	Juvenile Psoriatic Arthritis	Polyarthritis Juvenile Rheumatoid Factor Negative	
Oligoarthritis, Juvenile	Juvenile Oligoarthritis	Enthesitis-Related Arthritis Juvenile	
Intervención		Outcome	
LEA29Y	BMS 188667	Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4-Immunoglobulin	JIA-U
BMS224818	CTLA-4-Ig	Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4 Immunoglobulin	AIJ-U
BMS-224818	CTLA4-Ig		IJA-U
BMS 224818	CTLA4-Ig Immunoconjugate		Uveitis
Belatacept	CTLA4 Ig Immunoconjugate		Uveitides
Orencia	Immunoconjugate, CTLA4-Ig		Uvea inflammation
BMS-188667	CTLA4-Fc		Inflammation uvea
BMS188667	Nulojix		Inflammed uvea

Tabla 1.- Terminos de búsqueda (incluye términos MESH)

4.2.2.2. LÍMITES DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA SISTEMÁTICA.

Para la búsqueda bibliográfica en las diferentes bases de datos se establecerán los siguientes límites: “English”, “Abstract”, “Humans”.

4.2.2.3. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA.

4.2.2.3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

La búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Emabase Cochrane Library y Web of Science se realizó el día 04/12/2019 con el siguiente comando en cada una de las bases de datos:

(AIJ-U OR AIJ-U OR IJA-U OR Uveitis OR Uveitides OR Uvea inflammation OR Inflammation uvea OR Inflamed uvea) AND (Juvenile Arthritis OR Arthritis Juvenile Chronic OR Chronic Arthritis Juvenile OR Juvenile Rheumatoid Arthritis OR Arthritis Juvenile Idiopathic OR Juvenile Chronic Arthritis OR Arthritis Juvenile Rheumatoid OR Rheumatoid Arthritis Juvenile OR Juvenile Idiopathic Arthritis OR Idiopathic Arthritis Juvenile OR Juvenile-Onset Still Disease OR Juvenile Onset Still Disease OR Still's Disease Juvenile-Onset OR Juvenile-Onset Still's Disease OR Still's Disease Juvenile Onset OR Still Disease Juvenile-Onset OR Still Disease Juvenile Onset OR Systemic Arthritis Juvenile OR Arthritis Juvenile Systemic OR Juvenile Systemic Arthritis OR Juvenile-Onset Stills Disease OR Juvenile Onset Stills Disease OR Stills Disease Juvenile-Onset OR Polyarthritis Juvenile Rheumatoid Factor Positive OR Polyarthritis Juvenile Rheumatoid Factor Negative OR Oligoarthritis Juvenile OR Juvenile Oligoarthritis OR Enthesitis-Related Arthritis Juvenile OR Arthritis, Juvenile Enthesitis-Related OR Enthesitis Related Arthritis Juvenile OR Juvenile Enthesitis-Related Arthritis OR Psoriatic Arthritis Juvenile OR Arthritis Juvenile Psoriatic OR Juvenile Psoriatic Arthritis OR AIJ OR AIJ OR IJA) AND (LEA29Y OR BMS224818 OR BMS-224818 OR BMS 224818 OR Belatacept OR Oencia OR BMS 188667 OR BMS-188667 OR BMS188667 OR CTLA-4-Ig OR Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4-Immunoglobulin OR Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4 Immunoglobulin OR CTLA4-Ig OR CTLA4-Ig Immunoconjugate OR CTLA4 Ig Immunoconjugate OR Immunoconjugate, CTLA4-Ig OR CTLA4-Fc OR Nulojix)

4.2.3. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.

Los registros obtenidos durante la búsqueda en las distintas bases de datos anteriormente mencionadas, serán cargados en una biblioteca EndNote®x4. En primer lugar, se realizará una inspección de todas las entradas para eliminar resultados duplicados.

La estrategia de búsqueda se basará en la acción de 3 revisores (R1: Pablo Rodríguez, R2: Dr. Ignacio González, y R3: Dr. David Fernández) que se realizará de la siguiente manera.

- I. Primeramente, a través de la biblioteca creada en EndNote, cada revisor hará una lectura de todas las entradas, eliminando por título aquellas que no se relacionen con el tema de la revisión. De este proceso surgirá una nueva biblioteca que será

gravada constando el identificador de cada revisor (Biblioteca_R1.enl y Biblioteca_R2.enl).

- II. Seguidamente, cada revisor volverá a evaluar la biblioteca resultante en el anterior paso, y serán seleccionadas, basándose en los abstracts, aquellas entradas que se relacionen con el tema de estudio. De nuevo se creará una biblioteca final resultante por parte de cada revisor (Biblioteca_FinalR1.enl y Biblioteca_FinalR2.enl).
- III. Finalmente, se combinarán ambas bibliotecas en una biblioteca final (Biblioteca_FinalR3.enl), en la que se encontrarán los artículos concordantes entre ambos revisores. Los artículos no concordantes, serán evaluados por un tercer revisor (R3: Dr. David Fernández). Dicho R3, se encargará de crear una nueva biblioteca (Biblioteca_FinalR3.enl), en la que se incluyan aquellos estudios no seleccionados anteriormente, y que basándose en título y abstract, sean de interés para nuestro análisis.

Una vez creada la biblioteca final, se localizarán todos los artículos incluidos para su posterior revisión, registro y análisis de datos.

4.2.3.1. BÚSQUEDA SECUNDARIA.

Cabe destacar, que, durante la lectura de los artículos seleccionados, se realizará una búsqueda secundaria, basándose esta en la revisión de la bibliografía de cada uno de los ítems de la biblioteca final. De este modo, podrán ser incluidos nuevos artículos que no hayan sido localizados anteriormente, y que tengan relación con el tema.

4.2.4. RECOGIDA DE DATOS.

Serán elaboradas hojas de recogidas de datos en Excel en las que se incluirán los datos de los artículos, incluyendo los motivos de exclusión de aquellos estudios que, finalmente, no pasen el cribado de inclusión tras su lectura detallada.

4.2.4.1. VARIABLE PRINCIPAL DEL ESTUDIO: EFICACIA DE ABATACEPT EN LA UVEÍTIS ASOCIADA A AIJ.

A la hora de valorar clínicamente la uveítis, seguiremos las indicaciones del *Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting working group*.²¹ (Tabla 2)

Del mismo modo, y como medición complementaria a los criterios anteriormente citados, emplearemos también la medición de la agudeza visual según los criterios estandarizados de optotipos de Bayley y Lovie⁴², recomendados en la práctica clínica para la medición de la agudeza visual por organismos tales como la OMS y el *International Council of Ophthalmology*^{43,44}

Grado	Células en campo*	Descripción
0	<1	No inflamación
0,5+	1-5	
1+	6-15	Inflamación débil
2+	16-25	Inflamación moderada
3+	26-50	Inflamación marcada
4+	>50	Inflamación intensa

*Tamaño de campo de 1mmx1mm

Tabla 2.- Criterios de *SUN Working Group* para la valoración de AIJ-U.

4.2.4.2. VARIABLES DESCRIPTIVAS DEL ESTUDIO.

- Autor.
- Año de publicación.
- Tipo de estudio.
- Duración del estudio.
- Número de pacientes.

4.2.4.3. VARIABLES DESCRIPTIVAS DE LOS PACIENTES DE CADA ESTUDIO.

- Edad de los pacientes.
- Edad de inicio de AIJ.
- Duración de AIJ.
- Subtipo de AIJ (acorde a la clasificación de la International League of Associations for Rheumatology.¹⁵)
- Tipo de uveítis. (Uni/Bilateral, Anterior/Panuveítis)
- Agudeza visual.
- Complicaciones secundarias a nivel ocular.
- Fármacos y dosis que consume.
- Velocidad de sedimentación globular (VSG).
- Concentración de proteína C reactiva (PCR).

Material y métodos.

- Porcentaje de Mujeres.
- Edad de aparición de uveítis.
- Duración de uveítis.

4.2.4.4. VALORACIÓN DE CALIDAD.

Con la finalidad de valorar la calidad de los estudios incluidos, se ha diseñado una escala de calidad *ad hoc* para la pregunta de investigación (¿Es Abatacept eficaz en el tratamiento de la uveítis asociada a artritis idiopática juvenil?) basada en la *Guidelines for Assessing Quality in Prognostic Studies on the Basis of Framework of Potential Biases*. (Tabla 3)

	S I	N O	NO CLARO	N/A
La pregunta de investigación está claramente contestada				
Participantes del estudio				
La población de origen está claramente descrita				
El método para reclutar a los participantes está claramente descrito				
El periodo de reclutamiento está especificado				
El lugar dónde se reclutan los pacientes está especificado				
Están especificados los criterios de inclusión				
Están especificados los criterios de exclusión				
Las características basales de los pacientes están adecuadamente descritas				
Si hay varios grupos de pacientes ¿son comparables sus características basales?				
Seguimiento				
No ha habido pérdida de seguimiento de algunos pacientes				
Los pacientes en los que se ha perdido el seguimiento no difieren significativamente de los pacientes que completaron el estudio				
Medida del Factor Pronóstico				
La medida del factor pronóstico está claramente definida o descrita				
El método utilizado para medir el factor pronóstico es adecuado				
El método utilizado para medir el factor pronóstico es el mismo para todos los participantes				
El Cut-off para el factor pronóstico está claramente especificado.				
Una proporción adecuada de los pacientes del estudio tienen determinado el factor pronóstico				
Se ha utilizado un método adecuado para ajustar los datos que faltan sobre la determinación del factor pronóstico				
Medida del Outcome				
El outcome de respuesta está claramente definida				
El tiempo de seguimiento hasta la medida de la respuesta es el adecuado				
El método utilizado para medir la respuesta está validado y es fiable.				
El método utilizado para medir la respuesta es el mismo para todos los participantes				
Medida de las Variables de confusión				
Variables de confusión están claramente definidas				
El método utilizado para medir las variables de confusión está validado y es fiable.				

<p>El método utilizado para medir las variables de confusión es similar en todos los participantes del estudio.</p> <p>Se ha utilizado un método adecuado en el diseño del estudio para ajustar variables de confusión importantes.</p> <p>Se ha utilizado un método adecuado en el análisis para ajustar los datos que faltan sobre la factores de confusión</p>	
Análisis	
<p>El tamaño de la muestra tiene una potencia adecuada</p> <p>El análisis estadístico es el adecuado</p> <p>El diseño del estudio es el adecuado</p> <p>No se muestran resultados sesgados</p>	
Instrucciones	
<p>Si= Cumple criterios o verdadero</p> <p>No = No cumple criterios o falso</p> <p>No claro= No es posible evaluar el dato o no lo mencionan en el artículo.</p> <p>N/A = No aplicable</p> <p>Primero se determina el número de respuestas N/A</p> <p>Después se determina una puntuación INICIAL contabilizado las otras opciones :</p> <p>Si= 1 punto No = 0 puntos No claro= 0,5 puntos</p> <p>Después se determina el SCORE final obtenido en la Escala</p> <p>= puntuación inicial x 100/ (30 -número de N/A)</p>	<p>Respuest as N/A=1</p> <p>Puntuación inicial=28</p> <p>SCORE final=96,552</p>

Tabla 3.- Escala de calidad.

4.2.4.5. VALORACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA.

Para llevar a cabo la valoración del nivel de evidencia de los estudios en este TFGM, nos basaremos en *The Oxford 2011 Levels of Evidence*, del *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*. (Tabla 4)

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or poor or non-independent reference standard*	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study.

Tabla 4.- *The Oxford 2011 Levels of Evidence*.

5. RESULTADOS.

5.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA.

5.1.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.

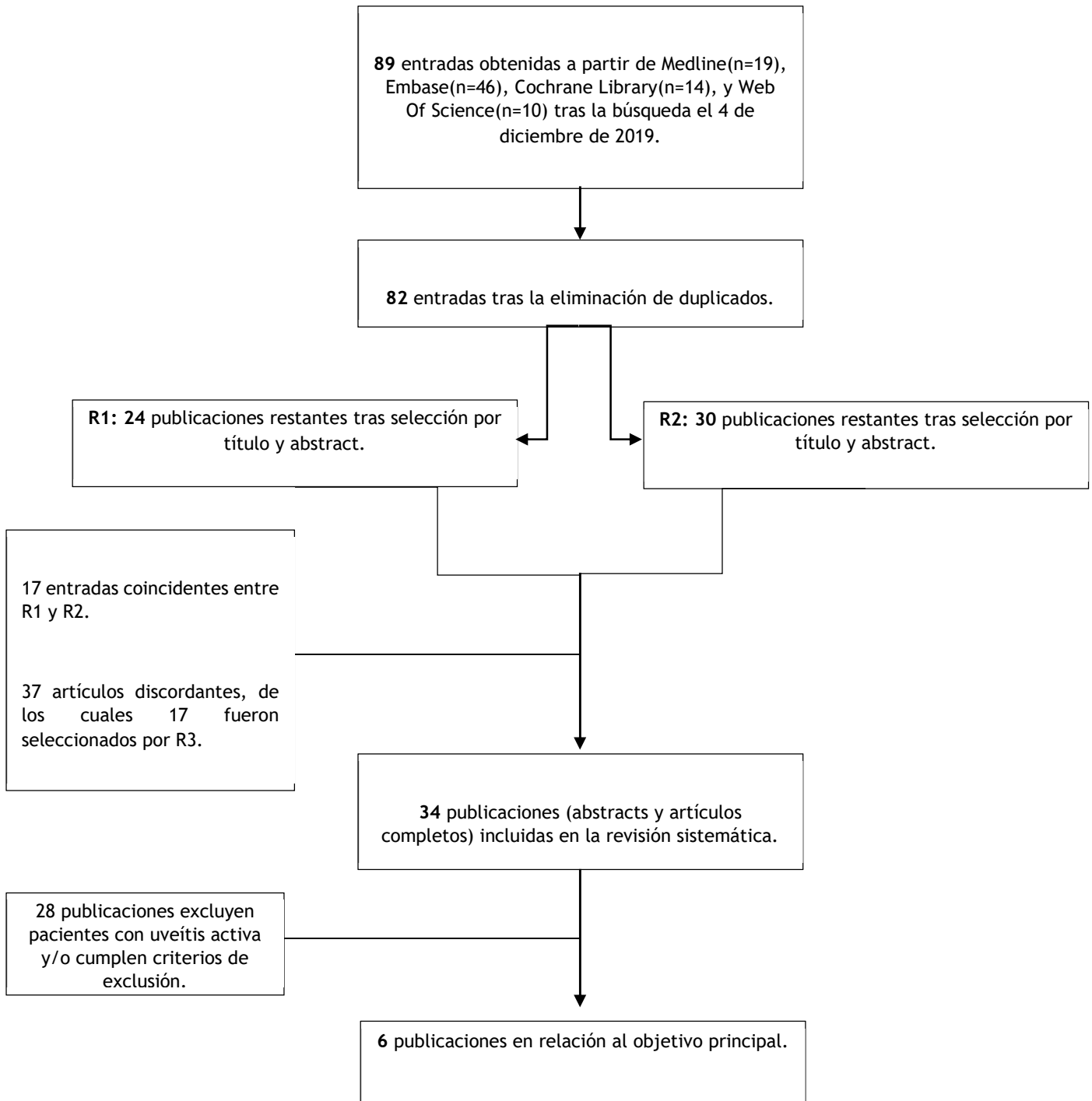


Figura 2.- Diagrama de flujo de la revisión sistemática.

Tras la realización de la búsqueda sistemática siguiendo los criterios dispuestos en el apartado 3, nos encontramos con un total de 82 referencias susceptibles de ser incluidas en este trabajo de fin de grado con carácter de máster. De las cuales, finalmente, han pasado los criterios de cribado 6. (Figura 2)

5.1.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.

En cuanto a la valoración de la eficacia de Abatacept en el tratamiento de la uveítis asociada a AIJ. Nos encontramos con 6 publicaciones que cumpliesen nuestros criterios de búsqueda en la literatura científica a día 12 de diciembre de 2019; una descripción de caso ⁸, tres series de casos prospectivas ^{10,11,13}, un análisis multicéntrico retrospectivo ¹² y un estudio de cohortes retrospectivo ⁹.

Dichos estudios comprenden un total de 64 pacientes cuyas características pueden ser observadas en la tabla 5, 6 y 7.

Autor	Año	Diseño	Duración	Tamaño muestral
S. Angeles-Han	2008	Descripción de caso	18 meses	1
C. Birolo, M. Zannin, S. Arsenyeva et al.	2016	Cohorte retrospectiva	12 meses	31
Elhai M, Deslandre CJ, Kahan A.	2011	Serie de casos prospectiva	13 meses*	2
N. Kenawy, G. Cleary, D. Mewar et al.	2011	Serie de casos prospectiva	12 meses	2
C. Tappeiner, E. Misserochi, B Bodaghi et al.	2015	Análisis multicéntrico retrospectivo	12 meses	21
F. Zulian, M. Balzarín, F. Falcini et al.	2010	Serie de casos prospectiva	6 meses	7

*Media de seguimiento de los casos incluidos en Elhai M, Deslandre CJ, Kahan A.

Tabla 5.- Variables descriptivas de las publicaciones relevantes sobre el objetivo principal.

Estudio	Diseño	Tratamiento	Control	n	NE	Q	Duración (meses)	Edad media (años)	Duración AIJ-U (años)	Porcentaje de mujeres
S. Angeles-Han 2008	Descripción de caso	Abatacept	Antes Vs. Después	1	4	52,941	18	16,00	11,00	100,0%
C. Birolo, M. Zannin, S. Arsenyeva et al. 2016	Cohorte retrospectiva	Abatacept	Antes Vs. Después	31	4	80,000	12	10,80	7,70	94,0%
Elhai M, Deslandre CJ, Kahan A. 2011	Serie de casos prospectiva	Abatacept	Antes Vs. Después	2	4	50,000	13*	10,00	7,00	100,0%
N. Kenawy, G. Cleary, D. Mewar et al. 2011	Serie de casos prospectiva	Abatacept	Antes Vs. Después	2	4	69,048	12	16,50	No datos	100,0%
C. Tappeiner, E. Misserochi, B Bodaghi et al. 2015	Análisis multicéntrico retrospectivo	Abatacept	Antes Vs. Después	21	4	85,000	12	11,80	7,50	76,2%
F. Zulian, M. Balzarín, F. Falcini et al. 2010	Serie de casos prospectiva	Abatacept	Antes Vs. Después	7	4	76,190	6	17,10	11,00	86,0%

n: tamaño muestral. Q: score de calidad
NE: nivel de evidencia

Tabla 6.- Tabla de evidencia.

Resultados.

Estudio	S. Angeles-Han 2008	C. Birolo, M. Zannin, S. Arsenyeva et al. 2016	Elhai M, Deslandre CJ, Kahan A. 2011	N. Kenawy, G. Cleary, D. Mewar et al. 2011	C. Tappeiner, E. Misserochi, B. Bodaghi et al. 2015	F. Zulian, M. Balzarin, F. Falcini et al. 2010					
Tamaño muestral	1	31	2	2	21	7					
Porcentaje de mujeres	100%	94%	100%	100%	76,2%	86%					
Edad media (años)	16,00	10,80	10,00	16,50	11,80	17,10					
Edad media inicio AIJ (años)	5,00	NE	3,00	NE	3,70	5,25					
Duración media de AIJ (años)	11,00	NE	7,00	NE	8,10	11,85					
Edad aparición uveítis (años)	5	4,47	3	NE	4,3	6,1					
Duración uveítis (años)	11	5,77	7	NE	7,5	11					
Tipo de uveítis	Uni/Bilateral	100 % Unilateral	NE	Unilateral: 50% Bilateral:50%	Unilateral 50% Bilateral 50%	Unilateral: 19% Bilateral: 81%	100% Bilateral				
	Anterior/Panuveítis	NE	NE	Anterior 100%	Anterior: 100%	Anterior: 90,5% Panuveítis: 9,50%	100% Anterior				
	Artritis sistémica	0,00%	0,00%	0,00%	NE	0,0%	NE				
	Oligoartritis	0,00%	0,00%	1,00%	50%*	0,0%	NE				
Subtipo de AIJ	Poli-FR(+)	0,00%	0,00%	0,00%	NE	76,2%	NE				
	Poli-FR(-)	0,00%	NE	0,00%	NE	23,8%	NE				
	Artritis entesitis	0,00%	0,00%	0,00%	NE	0%	NE				
	Artritis psoriásica	100,00%	0,00%	0,00%	NE	0%	NE				
Artritis indiferenciada	0,00%	0,00%	0,00%	NE	0%	NE					
Agudeza visual	OD	OI	BILATERAL	OD *	OI *	OD*	OI*	BILATERAL	OD	OI	
	Al inicio del estudio	20/20	20/100	21/50	5/10	4/10	6/36	1/60	23/50	313/700	109/175
	Al final del estudio	20/25	20/25	19/50	10/10	7/10	6/6	1/60	53/100	161/50	573/700
Clasificación uveítis según criterios de SUN Working Group	Al inicio del estudio	NE	NE	NE	100% de los pacientes 3+	100% de los pacientes >0,5+	100% de los pacientes > 1+	100% de los pacientes > 1+	100% de los pacientes > 1+	100% de los pacientes > 1+	
	Al final del estudio	NE	NE	NE	100% de los pacientes 0	42% de los pacientes <0,5+	30% de los pacientes ≤0,5	30% de los pacientes ≤0,5	30% de los pacientes ≤0,5	30% de los pacientes ≤0,5	
Complicaciones secundarias a nivel ocular *	100%	55%	100%	100%	81%	100%					
Historial previo de farmacoterapia	MTX: 10mg/m ² CSA: 7mg/kg/día MMF: 500mg x 2/día Prednisona: 15mg DAC: 2mg/kg ETN: 0,4mg/Kg/dose 2 por semana CPM: 750mg/m ² RTX:600mg/m ²	100% MTX(15mg/m ² /semana) 16% ETN 35% IFX 100% ADA	MTX; ETN: 12,5mg/semana ADA: 15-20mg/2 semanas; IFX	100% MTX: 15mg/m ² /kg; 100% ADA:25-40mg /1-2 semanales. 50% IFX; 50% CSA: 4mg/kg/día. 50% MMF: 600mg/m ² / 2 al día. 100% Corticoterapia	100% MTX: 15mg/m ² /semanal 33% ETN: 0,8mg/kg semanalmente. 38% CSA: 3mg/kg diario. 9,5% AZA: 2mg/kg diario. 81% ADA: 24mg/m ² semanal. 14% LEF: 10-20 mg diarios. 4,76% GOL: 30mg/m ² mensual. 48% IFX: 5-6 mg/kg bimensual. 100% PSL. RTX: 375mg/m ² . 4,7% IFN: 1,5-3 Mio IU semanal. 9,5% MMF: 500-2000mg diario.	100% Corticoterapia. 100% MTX: 10mg/m ² . 57% CSA: 2-5mg/kg/día 43% días seguidos de 20mg/día. 100% IFX: 3-5 mg/kg. 85% ADA: 20-40mg/m ² . 43% ETN: 0,4mg/kg 2 a la semana.					
Dosis Abatacept	10mg/kg	10mg/kg	10mg/kg	500mg/IV	10mg/kg	10mg/kg					
VSG (mm/h)	Al inicio del estudio	NE	NE	48	NE	NE					
	Al final del estudio	NE	NE	7,5	NE	NE					
PCR (mg/l)	Al inicio del estudio	NE	NE	259,5	NE	NE					
	Al final del estudio	NE	NE	<10	NE	NE					
MTX: Metrotexato	IFX: Infliximab	IFN: interferon alfa-2									
CSA: Ciclosporina A	AZA: Azatioprina										
ETN: Etanercept	ADA: Adalimumab	* Elhai M, Deslandre CJ, Kahan A. 2011, tan solo hubo cambios en la agudeza visual del 50% de los pacientes									
CPM: Ciclofosfamida	LEF: Leflunomida	* N. Kenawy, G. Cleary, D. Mewar et al. 2011, tan solo especifica el subtipo de AIJ del 50% de los pacientes									
RTX: Rituximab	PSL: Prednisonolona										
NE: No especifica	MMF: Micofenolato de mofetilo										

*: Sinequias, queratopatía en banda, cataratas, edema cístico macular y/o hipertensión ocular.

Tabla 7.- Variables descriptivas de las publicaciones relevantes sobre el objetivo principal.

En los estudios que cumplen los criterios de inclusión de nuestra revisión sistemática nos encontramos con pacientes con una edad media de 13.7 años, diagnosticados de AIJ a una edad temprana (< 5.25 años), y con un tiempo de evolución de la enfermedad de entre 7 y 11.85 años. En cuanto al comienzo de AIJ-U, se manifiesta a partir de los 3-6.1 años, y presenta una evolución de entre 5.7 a 11 años. En la totalidad de las series estudiadas que se incluyen en este TFGM, un porcentaje alto de los pacientes muestran complicaciones secundarias a la inflamación ocular (sinequias, queratopatía en banda, cataratas, edema cístico macular y/o hipertensión ocular) así como déficits visuales secundarios a AIJ-U.

Cabe destacar que la totalidad de los pacientes, siguiendo las guías de tratamiento españolas ⁴, así como las propuestas por el documento de consenso de *Single Hub and Access point for pediatric rheumatology in Europe* (SHARE) ² y las guías del *American College of Rheumatology* (ACR)²⁶, han demostrado refractariedad tanto a fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES), siendo el metotrexato el más empleado, como a fármacos biológicos anti-TNF, como son etanercept, infliximab, golimumab y/o adalimumab.

En la totalidad de los estudios, se emplea la *best correct visual activity* (BCVA) como medida de seguimiento de eficacia del tratamiento. No obstante, en función de las diversas publicaciones, podemos encontrar otra serie de datos utilizados con el objetivo de comprobar la eficacia de Abatacept como son: la presencia de brotes de uveítis, las cifras de velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), cantidad de células presentes en la cámara anterior y número de complicaciones secundarias a AIJ-U.

5.1.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUÍDOS.

Autor	Estudio	Año	Razón de exclusión
Brunner HI, Tzaribachev N, Vega-Cornejo G, et al. ⁴⁵	Subcutaneous Abatacept in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Open-Label Study.	2018	Pacientes con uveítis activa excluidos.
Foeldvari I. ⁴⁶	Ocular Involvement in Juvenile Idiopathic Arthritis: Classification and Treatment.	2015	Revisión narrativa.
Gerbaux M, Le P-Q, Goffin L, Badot V, La C, Caspers L. ⁴⁷	<i>Long-Term Efficacy and Safety of Biologic Therapy in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis or Non-Infectious Uveitis.</i>	2017	Extracción de datos imposible.
Goldzweig O, Hashkes PJ. ⁴⁸	Abatacept in the treatment of polyarticular JIA: Development, clinical utility, and place in therapy.	2011	No aporta datos sobre uveítis.
Hawkins MJ, Dick AD, Lee RJW, et al. ⁴⁹	Managing juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis.	2016	Revisión narrativa.
Keating GM. ⁵⁰	Abatacept: A review of its Use in the Management of Rheumatoid Arthritis. <i>Drugs.</i>	2013	No aporta datos sobre uveítis.

Resultados.

Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, et al. ⁵¹	Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous Abatacept for up to seven years.	2015	Pacientes con uveítis activa excluidos.
Maggi L, Cimaz R, Capone M, et al. ⁵²	Immunosuppressive activity of Abatacept on Circulating T helper lymphocytes from juvenile idiopathic arthritis patients.	2016	Indicadores de seguimiento clínico inadecuados.
Mehta J, Beukelman T. ⁵³	Biologic Agents in the Treatment of Childhood-Onset Rheumatic Disease. The Journal of Pediatrics.	2017	Revisión narrativa.
Otten MH, Prince FHM, Anink J, et al. ⁵⁴	Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: Results from the Dutch National ABC Register.	2013	Extracción de datos imposible.
Quartier P. ⁵⁵	Current treatments for juvenile idiopathic arthritis.	2010	Revisión narrativa.
Record JL, Beukelman T, Cron RQ. ⁵⁶	Combination Therapy of Abatacept and Anakinra in Children with Refractory Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis : A Retrospective Case Series.	2011	Indicadores de seguimiento clínico inadecuados.
Romano M, Pontikaki I, Gattinara M, et al. ⁵⁷	Drug survival and reasons for discontinuation of the first course of biological therapy in 301 juvenile idiopathic arthritis patients.	2013	Extracción de datos imposible.
Ruperto N, Lovell DJ, Li T, et al. ⁵⁸	Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality, and daily participation in subjects with juvenile idiopathic arthritis.	2010	Pacientes con uveítis activa excluidos.
Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. ⁵⁹	Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial.	2008	Pacientes con uveítis activa excluidos.
Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. ⁶⁰	Long-term safety and efficacy of Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis.	2010	Pacientes con uveítis activa excluidos.
Salazar-Méndez R, Yilmaz T, Cordero-Coma M. ⁶¹	Moving forward in uveitis therapy: Preclinical to phase II clinical trial drug development.	2016	Opinión de experto.
Sen ES, Ramanan A V. ¹	Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis.	2017	Revisión narrativa.
Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. ⁶²	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation.	2016	Estudio de coste-efectividad.
Stoll ML, Cron RQ. ⁶³	Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis in the Biologic Age.	2013	Meta-análisis sobre tratamiento de AIJ sin datos para uveítis.

Stoll ML, Cron RQ. ⁶⁴	Treatment of juvenile idiopathic arthritis: A revolution in care.	2014	Revisión narrativa.
Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. ⁶⁵	Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review.	2017	Inexistencia de datos de eficacia para Abatacept.
Suhler E, Giles T, Hanel S, et al. ⁶⁶	A Phase I/II Dose-Ranging, Randomized Clinical Trial of Abatacept (Orencia) in the Treatment of Refractory Non-Infectious Uveitis: Preliminary Results.	2013	Extracción de datos imposible.
Tarkiainen M, Tynjälä P, Vähäsalo P, Lahdenne P. ⁶⁷	Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: Long-term follow-up in a real-life setting.	2015	Extracción de datos imposible.
Viswanathan V, Murray KJ. ⁶⁸	Management of Children with Juvenile Idiopathic Arthritis.	2016	Revisión narrativa.
Zhao Y, Wallace C. ⁶⁹	Judicious Use of Biologics in Juvenile Idiopathic Arthritis.	2014	Revisión narrativa.
Zholobova E, Galstian L, Nikolaeva M, Loskutova O. ³³	Effectiveness of adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated with uveitis.	2014	Pacientes con uveítis activa excluidos.
Zierhut M, Edwards. AO, Kramer M, et al. ⁷⁰	Biologics inducing or reactivating uveitis.	2016	Extracción de datos imposible.

Tabla 7.- Estudios excluidos.

5.2. ESTUDIO DE EFICACIA.

5.2.1. EFICACIA EN FUNCIÓN BCVA.

En el estudio de S.Angeles-Han 2008⁸, se describe el caso de una paciente de 16 años con historia de uveítis de 11 años de evolución. Inicialmente (a los 5 años de edad) había sido tratada con corticoesteroides tópicos y β -bloqueantes oftálmicos. Ante la ineficacia del tratamiento tópico, se instauró medicación con MTX (10mg/m²) y prednisona oral (10mg). Posteriormente fue necesaria la introducción de ciclosporina y micofenolato de mofetilo, manteniéndose este tratamiento durante 2 años. A la edad de 8 años, y ante la persistencia de UCA, se decide instauración de tratamiento con infliximab, el cual tuvo que ser interrumpido debido a efectos adversos relacionados con su infusión (disnea y taquicardia). Con 11 años, la inflamación de la cámara anterior de su ojo izquierdo desencadenó la aparición de sinequias, queratoparí en banda y cataratas; Además fue necesaria la realización de una vitrectomía con el fin de reducir la inflamación ocular.

Ante la severidad de la UCA, se decide establecer tratamiento, primero con daclizumab, y posteriormente con rituximab, sin objetivarse mejoría. Finalmente, ante la refractariedad de la AIJ-U, y presentando la paciente una BCVA de 20/20 y 20/100, en su ojo derecho e izquierdo respectivamente, se instaura tratamiento con ABA(10mg/kg); Objetivándose una rápida remisión de la uveítis, y una mejoría de su BCVA, tras 18 meses, alcanzando una BCVA de 20/25 bilateral.

Atendiendo a los datos publicados por C.Birolò, M.Zannin, S. Arsenyeva et al. 2016⁹; Se parte de una población inicial de 31 pacientes. La totalidad de los mismos con AIJ-U refractaria al tratamiento escalonado (incluyendo corticoterapia tópica sistémica, así como fármacos inmunosupresores, MTX, MMF o CsA). Ante la refractariedad al tratamiento biológico anti-TNF (ETN, IFX y/o ADA) se instaura ABA. Tras 12 meses de tratamientos con ABA(10mg/kg), se evidencia una variación de BCVA bilateral de 21/50 pasando a 19/50 ($p>0.05$). Pese a que al cambio de BCVA no es significativo, cabe destacar la preexistencia de complicaciones derivadas de la UCA (principalmente edema macular cistoide) que condicionan en gran medida la mejoría de la agudeza visual tras la resolución de los cuadros inflamatorios oculares. Este hecho, acompañado por el mejor control de los brotes de UCA evidenciado en el apartado 5.2.2. del presente TFGM (EFICACIA EN FUNCIÓN DE SUN WORKIGN GROUP), hacen suponer que, si bien no se aprecia una mejoría significativa de BCVA, ABA puede estar implicado en la no disminución de la BCVA, actuando como factor protector de la agudeza visual.

Del mismo modo, el estudio de Elhai M, Deslandre CJ, Kahan A. 2011¹⁰, presenta dos pacientes (mujeres) de 11 y 9 años respectivamente, ambas con historia de AIJ-U, desde los 3 años de edad, refractaria al tratamiento corticoesteroideo tópico y sistémico así como a MTX. En la primera paciente, se instaura ABA(10mg/kg) tras la falta de respuesta a ADA y ETN, objetivándose la desaparición de los cuadros de UCA unilateral presentes previamente, pero sin variar la BCVA debido a las complicaciones preexistentes (queratopatía en banda). Por otra parte, se observa mejoría en la paciente de 9 años de edad, diagnosticada de artritis idiopática juvenil oligoarticular, con AIJ-U refractaria a IFX y ADA; Tras 10 meses de tratamiento con ABA(10mg/kg), presenta una mejoría en su agudeza visual objetivada por las siguientes cifras de BCVA: 5/10 y 4/10 previas a la introducción de ABA y 10/10 y 7/10 (ojos derecho e izquierdo respectivamente) tras el tratamiento, así como la ausencia inflamación ocular.

Observando lo descrito en N. Kenawy, G. Cleary, D. Mewar et al. 2011¹¹; se describe el caso de una mujer 18 años de edad, diagnosticada de oligoartritis extendida a la edad de 5 años con uveítis anterior en su ojo izquierdo y positividad para anticuerpos antinucleares. A la edad de 17 años, debido a la presencia de AIJ-U refractaria a todos los escalones terapéuticos, incluyendo el uso de biológicos como ETN, IFX y ADA (este último tuvo que ser suspendido por intolerancia a la combinación del mismo con MTX), su BCVA empeoró de 6/9 a 6/36. Además, es sometida a una extracción de catarata (secundaria a uveítis) de su ojo izquierdo resultando afáquica y presentando en este momento una BCVA post-operatoria de 6/18 debida a la presencia de membrana epirretiniana. Durante el periodo peri-operatorio, se mantiene tratamiento corticoesteroideo sistémico para la AIJ-U, pautándose posteriormente ABA 500mg IV a las 0, 2 y 4 semanas, continuando mensualmente. Después de la cuarta infusión se objetivó remisión completa de la uveítis, con estancamiento del decrecimiento de BCVA, así como mantenimiento de la misma tras 12 meses de seguimiento.

Se aporta también información sobre otro caso en este estudio; Mujer de 15 años de edad que presenta AIJ-U bilateral, con ojo izquierdo afáquico capaz de percibir estímulos luminosos, y ojo derecho con presencia de sinequias posteriores y cataratas, secundarias a AIJ-U refractaria a tratamiento previos incluyendo corticoesteroides (tópicos y sistémicos) MTX, CsA, MMF y ADA. Tras la instauración de ABA en la misma pauta que en el caso anterior, podemos observar una mejoría en la BCVA, tras 12 meses de tratamiento, objetivada por una mejoría de 6/36 a 6/6.

Siguiendo con el estudio de los datos de C.Tappeiner, E. Miserochi, B Bodaghi et al. 2015¹². No observamos cambios significativos ($p=0.83$) tras 12 meses de tratamiento con ABA 10mg/kg, en la agudeza visual, la cual varió desde cifras medias de 23/50 a 53/100. No obstante, tras la instauración de ABA, se observó una disminución de las visitas médicas relacionadas con uveítis activa, por lo que pese a no suponer una mejora significativa en BCVA, y teniendo en cuenta los resultados presentados en este estudio, esto sugiere un beneficio potencial de la cohorte de pacientes con uveítis severa y refractaria, donde otras opciones de tratamiento son limitadas.

Finalmente, y en relación a lo publicado en F. Zulian, M. Balzarin, F.Falcini et al. 2010¹³; Nos encontramos 7 pacientes con AIJ-U refractaria a los siguientes fármacos corticoesteroides(100%); MTX(100%); CsA (57%); MMF(43%); LEF(14%); IFX(100%); ADA(86%); ETN(43%) y tratados con ABA 10mg/kg durante 6 meses. Observando una mejoría generalizada en las cifras de BCVA. (Tabla 8)

		Paciente						
		1	2	3	4	5	6	7
BCVA previa	Ojo derecho	5/8	5/8	2/5	0	0	1/3	1
	Ojo izquierdo	1/2	5/8	5/8	1/5	1	3/5	4/5
BCVA final	Ojo derecho	1	1/3	1/5	1/5	0	2/5	1
	Ojo izquierdo	5/8	4/5	4/5	0	1	2/5	1

Tabla 8.- Variación de BCVA en F. Zulian, M. Balzarin, F.Falcini et al. 2010

5.2.2. EFICACIA EN FUNCIÓN DE SUN WORKIGN GROUP.

Contamos con datos sobre la evolución de la uveítis en función de los criterios del *Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting working group*.²¹ en los siguientes estudios:

En N. Kenawy, G. Cleary, D. Mewar et al. 2011¹¹ se relata la mejoría de dos casos (con las características descritas en el apartado 5.2.1 del presente TFGM) de AIJ-U, los cuales comienzan con un grado 3+ de uveítis activa, y tras el tratamiento con ABA, experimentan una remisión total de actividad inflamatoria a nivel ocular, evidenciada por un grado 0 de acuerdo con la clasificación de la *SUN Working Group*.

En el estudio C.Tappeiner, E. Miserochi, B Bodaghi et al. 2015¹², comenzado con un total de 21 pacientes con uveítis activa (SUN Workign Group >0.5+), se realizan mediciones de la actividad inflamatoria ocular cada 12 semanas durante el tratamiento con ABA. Así podemos objetivar el número de pacientes con uveítis inactiva (<0.5+)/número de pacientes seguidos en dicho período; 2/21, 7/20, 14/21, 5/12, a las 12, 24, 36 y 48 semanas, respectivamente.

En cuanto a los datos publicados en F. Zulian, M. Balzarin, F.Falcini et al. 2010¹³, de 7 pacientes con AIJ-U refractaria tanto a tratamiento corticoesteroideo tópico y sistemático, así como a FAMEs (MTX, CsA, MMF, LEF) y a fármacos biológicos (ADA, IFX y ETN, un 30% (2 pacientes) experimentaron remisión completa de la actividad inflamatoria ocular, mientras que un 70% de los pacientes, pese a no lograr una remisión completa, experimentaron una disminución importante de la actividad , partiendo de

cuadros de uveítis inflamatorias moderado-intensos a inflamaciones débiles del globo ocular. (Tabla 9)

		Paciente						
		1	2	3	4	5	6	7
Clasificación uveítis según criterios de SUN Working Group	Al inicio del estudio	2,6+	2,6+	2+	1,6+	4+	2,6+	2+
	Al final del estudio	1,5+	2+	0,5+	0+	1,6+	1,3+	1+

Tabla 9.- Variación del grado de uveítis en *F. Zulian, M. Balzarin, F.Falcini et al. 2010*

5.2.3. EFICACIA EN FUNCIÓN DEL CONTROL DE BROTES.

El diseño del estudio Biroló, M.Zannin, S. Arsenyeva et al. 2016⁹, se basa en la división de los pacientes en dos grupos en función de su tratamientos. Un primer grupo denominado ABA-1, caracterizado por el uso de Abatacept como primer fármaco biológico tras refactoriedad a, al menos, 6 meses de tratamiento con MTX, y un segundo grupo, ABA-2, en el que tratamiento con Abatacept se instaura tras el fracaso de 1 o más fármacos biológicos previos. En ambos grupos de tratamiento, como en la totalidad de los pacientes en conjunto, se observa una mejoría en el control de los cuadros de inflamación ocular, con reducciones significativas de la media de frecuencia de la aparición de brotes de uveítis. ($p < 0.01$) (Tabla 10).

No obstante, tras la estimación de la función de supervivencia de Kaplan-Meier, no se observan diferencias significativas ($p = 0.101$) que justifiquen el uso de ABA como fármaco biológico de primera línea.

Grupo		Pretratamiento	Postratamiento	P valor
ABA-1	Brotos de uveítis	4,1 (2,3)	1,2 (0,44)	<0,01
ABA-2		3,7 (3,0)	1,2 (0,43)	<0,01
Conjunto		3,9 (2,6)	1,2 (0,42)	<0,01
(SD)- Desviación típica				

Tabla 10.- Eficacia del control de brotes de uveítis en *Biroló, M.Zannin, S. Arsenyeva et al. 2016*

En cuanto a la publicación Elhai M, Deslandre CJ, Kahan A. 2011¹⁰, tras la instauración del tratamiento con Abatacept podemos objetivar una reducción de la frecuencia del brotes del 100% en ambos casos descritos en el estudio, tras 16 y 10 meses respectivamente.

Siguiendo con el estudio C.Tappeiner, E. Miserochi, B Bodaghi et al. 2015¹², podemos observar la comparación de la evolución de AIJ-U antes y después de la instauración del tratamiento con Abatacept (10mg/kg) . Así, en un 83.3% de las visitas de seguimiento previas al tratamiento con ABA, la uveítis se encontraba activa, mientras que este porcentaje es de un 72.8% de las sucesivas visitas tras tratamiento con ABA. ($p > 0.05$)

Para finalizar, en el artículo F. Zulian, M. Balzarin, F.Falcini et al. 2010¹³ objetiva una disminución media del número de episodios de uveítis (de 3.7 a 0.7 brotes) tras 6 meses de tratamiento con Abatacept.

6. DISCUSIÓN.

A nuestro conocimiento, el presente trabajo de fin de grado con carácter de máster, es el primer estudio que trata de realizar una revisión sistemática de la literatura científica actual con el fin de analizar el efecto de Abatacept para el tratamiento de la uveítis asociada a artritis idiopática juvenil.

Debido a la falta de información comparable, no ha sido posible llevar a cabo un meta-análisis con garantías estadísticas.

No obstante, y atendiendo a los resultados de la presente revisión sistemática, sí se puede evidenciar una mejoría en relación a los datos de eficacia sobre la inflamación ocular en la AIJ-U.

Así, si nos detenemos en el apartado 4.2.1 del presente TFGM (EFICACIA EN FUNCIÓN BCVA.) nos encontrarnos con cuatro series de casos⁸⁻¹¹, que objetivan una mejoría de la agudeza visual y/o estabilización de la misma. Al mismo tiempo, se presentan dos estudios que aportan variaciones en la agudeza visual no estadísticamente significativas^{9,12}, lo que podría indicar que Abatacept no es un fármaco eficaz a la hora de mejorar la clínica derivada de la AIJ-U. No obstante, en los casos en los que las complicaciones secundarias a la inflamación oftálmica (edema macular cistoide, queratopatía en banda...) imposibilitan una mejoría de la BCVA se hace imposible una restauración de la agudeza visual basada únicamente en métodos terapéuticos farmacológicos.

En cuanto a la eficacia de Abatacept, medida en función de la actividad inflamatoria derivada de la uveítis, atendiendo a la clasificación de *Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting working group*.²¹, podemos observar mejoría, ya que en la mayoría de los casos publicados¹¹⁻¹³ objetivamos una disminución de la severidad de la inflamación ocular y/o la remisión completa de la misma. Sin embargo, la falta de análisis estadístico, así como la imposibilidad de realización con garantías del mismo, con los datos aportados por los estudios incluidos en este TFGM, nos limitan a la hora de poder llegar a una conclusión categórica, pese a que los datos que se nos presentan sugieren una clara recuperación del cuadro inflamatorio en los pacientes con AIJ-U refractaria a tratamiento.

Atendiendo al apartado 4.2.3. (EFICACIA EN FUNCIÓN DEL CONTROL DE BROTES), podemos objetivar que es una tónica dominante en los estudios incluidos en el presente trabajo, la mejoría del control de brotes inflamatorio oculares relacionados con la artritis idiopática juvenil. Así, son cuatro los estudios que muestran datos de mejoría en el control de agudizaciones de la UCA^{9,10,12,13} encontrándonos con disminuciones significativas ($p < 0.01$) de la medida de frecuencias de aparición de brotes de AIJ-U tras la instauración de tratamiento con Abatacept. Cabe destacar también la presencia de un estudio (C.Tappeiner, E. Miserochi, B Bodaghi et al. 2015¹²) en el cual un 83.3% de las visitas de seguimiento previas al tratamiento con ABA, la uveítis se encontraba activa, mientras que este porcentaje es de un 72.8% de las sucesivas visitas

tras tratamiento con ABA. ($p>0.05$); Objetivándose así una reducción del 10.5% no significativa estadísticamente. No obstante, y aunque todos los pacientes presentaban características comunes de base, las diferencias en el tratamiento previo a la instauración de ABA, así como el diseño retrospectivo de este estudio, constituye limitaciones considerables a la hora de interpretar los resultados. En la misma línea, la inactividad persistente puede estar sesgada también por los cambios en los tratamientos concomitantes de la uveítis tras su remisión. Por lo que la comparación de visitas médicas relacionadas con uveítis, permite evaluar el efecto de Abatacept en el control de brotes, pero con las limitaciones aquí expuestas.

7. CONCLUSIÓN.

Teniendo en cuenta los obstáculos a nivel estadístico, así como la potencia de los estudios existentes en la literatura científica sobre el tema principal del presente TFGM, resultan complicado obtener un análisis matemático que corrobore de manera consistente nuestra hipótesis inicial. Sin embargo, los datos plasmados en este trabajo, no parecen contradecir la misma, sino que se inclinan hacia la corroboración de que el uso de Abatacept supone una mejoría en los pacientes con AIJ-U refractaria, por lo que Abatacept se muestra como un fármaco prometedor en dicho campo, atendiendo a las variables descritas en el presente TFGM (mejoría de agudeza visual, control de brotes y disminución de la actividad inflamatoria ocular) Sin embargo, sí se hace evidente la necesidad de realización de estudios cuyos diseños les confieran mayor potencia y validez, como ensayos clínicos aleatorizados y/o seguimientos prospectivos de grupos de pacientes, para evaluar la eficacia de Abatacept; pese a que los datos publicados a día de hoy en la literatura científica se posicionen, mayoritariamente, a favor de la eficacia de Abatacept en los cuadros de uveítis asociada a artritis idiopática juvenil refractaria.

8. ANEXO.

Abreviatura	Significado	Abreviatura	Significado
ABA	Abatacept.	IgM	Inmunoglobulina M
ACR	<i>American College of Rheumatology.</i>	ILAR	<i>Internatioal League of Associations for Rheumatology.</i>
ADA	Adalimumab.	LEF	Leflunomida.
AIJ	Artritis idiopática juvenil.	MMF	Micofenolato de mofetilo.
AIJ-U	Uveítis asociada a artritis idiopática juvenil.	MTX	Metrotexato.
AZA	Azatioprina.	NE	No especifica.
BCVA	<i>Best Corrected Visual Acuity.</i>	OMS	Organización mundial de la salud.
CD	Cluster de diferenciación.	PCR	Proteína C reactiva.
CPM	Ciclofosfamida.	PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.</i>
CsA	Ciclosporina A.	PSL	Prednisolona.
CTLA	Antígeno de linfocito T citotóxico.	R1	Revisor 1.
EA	Evento adverso.	R2	Revisor 2.
ETN	Etanercept.	R3	Revisor 3.
EULAR	<i>European Medicines Agency.</i>	RTX	Rituximab.
FAME	Fármaco modificador de la enfermedad.	SHARE	<i>Single Hub and Access point for pediatric rheumatology in Europe.</i>
Fc	Fragmento cristalizabile.	SUN	<i>Standardization of Uveitis Nomenclature.</i>
FDA	<i>Food and Drugs Administration.</i>	TFGM	Trabajo de fin de Grado con Carácter de Máster.
HLA	Antígeno leucocitario humano.	TNF	<i>Factor de necrosis tumoral.</i>
IFN	Interferon alfa-2.	UCA	Uveítis crónica anterior.
IFX	Infliximab.	VSG	Velocidad de sedimentación globular.
IgG	Inmunoglobulina G		

Anexo 1.- Tabla de abreviaturas.

9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Sen ES, Ramanan A V. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(4):517-534. doi:10.1016/j.berh.2018.01.002
2. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: The SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1107-1117. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213131
3. Carvounis PE, Herman DC, Cha SS, Burke JP. Ocular manifestations of juvenile rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota: A population-based study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(3):217-221. doi:10.1007/s00417-004-0988-6
4. Bou R, Adán A, Borrás F, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int*. 2015;35(5):777-785. doi:10.1007/s00296-015-3231-3
5. Food and Drug Administration - FDA. ORENCIA HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. *Food Drug Adm*. 2013. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125118s171lbl.pdf.
6. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Orenicia Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto. *Agencia española Medicam y Prod Sanit*. 2012. doi:10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7). doi:10.1371/journal.pmed.1000097
8. ANGELES-HAN S. Abatacept for Refractory Juvenile Idiopathic Arthritis- Associated Uveitis —A Case Report. *J Rheumatol*. 2008;35(9):1897-1898.
9. Birolo C, Zannin ME, Arsenyeva S, et al. Comparable efficacy of Abatacept used as first-line or second-line biological agent for severe juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *J Rheumatol*. 2016;43(11):2068-2073. doi:10.3899/jrheum.151389
10. Elhai M, Deslandre CJ, Kahan A. Abatacept for refractory juvenil

- idiopathic arthritis-associated uveitis: two new cases. Comment on the article by Zulian et al. *Arthritis Care Res.* 2011;63(2):307-308. doi:10.1002/acr.20359
11. Kenawy N, Cleary G, Mewar D, Beare N, Chandna A, Pearce I. Abatacept: A potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(2):297-300. doi:10.1007/s00417-010-1523-6
 12. Tappeiner C, Miserocchi E, Bodaghi B, et al. Abatacept in the treatment of severe, longstanding, and refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42(4):706-711. doi:10.3899/jrheum.140410
 13. Zulian F, Balzarin M, Falcini F, et al. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor α refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res.* 2010;62(6):821-825. doi:10.1002/acr.20115
 14. De Boer J, Wulffraat N, Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(7):879-884. doi:10.1136/bjo.87.7.879
 15. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-392.
 16. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007;369(9563):767-778. doi:10.1016/S0140-6736(07)60363-8
 17. Arnal Guimerá C, Avilla Hernández J, Boronat Rom M, et al. Registro Nacional de Enfermedades Reumáticas Infantiles. *An Esp Pediatr.* 1996;45(4):346-350.
 18. Gäre BA, Fasth A. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in southwestern Sweden: a 5-year prospective population study. *Pediatrics.* 1992;90(6):950-958.
 19. Manners PJ, Diepeveen DA. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-years old children in urban Australia. *Pediatrics.* 1996;98:84-90.
 20. Gueudry J, Muraine M. Anterior uveitis. *J Fr Ophtalmol.* 2018;41(1):e11-e21. doi:10.1016/j.jfo.2017.11.003

21. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-516. doi:10.1016/j.ajo.2005.03.057
22. Holland GN, Denove CS, Yu F. Chronic Anterior Uveitis in Children: Clinical Characteristics and Complications. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(4):667-678.e5. doi:10.1016/j.ajo.2008.11.009
23. Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology*. 2004;111(12):2299-2306. doi:10.1016/j.ophtha.2004.06.014
24. Thorne JE, Woreta F, Kedhar SR, Dunn JP, Jabs DA. Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: Incidence of Ocular Complications and Visual Acuity Loss. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(5). doi:10.1016/j.ajo.2007.01.033
25. Smith JA, Mackensen F, Sen HN, et al. Epidemiology and Course of Disease in Childhood Uveitis. *Ophthalmology*. 2009;116(8):1544-1551.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2009.05.002
26. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis. *Arthritis Care Res*. 2019;71(6):703-716. doi:10.1002/acr.23871
27. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32(5):1121-1133. doi:10.1007/s00296-011-2126-1
28. William M, Faez S, Papaliadis GN, Lobo AM. Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2012;2(4):231-233. doi:10.1007/s12348-012-0081-y
29. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry. *J Rheumatol*. 2013;40(1):74-79. doi:10.3899/jrheum.120583
30. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, et al. Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when

- used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF- α therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatr Rheumatol*. 2013;11(1):1-7. doi:10.1186/1546-0096-11-16
31. Lazarević D, Nikolić I, Ratković-Janković M, Vojinović J. Outcome of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in two disease subtypes. *Arch Rheumatol*. 2017;32(1):26-31. doi:10.5606/ArchRheumatol.2017.6060
 32. Tynjälä P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):548-550. doi:10.1136/ard.2006.058248
 33. Zholobova E, Galstian L, Nikolaeva M, Loskutova O. Effectiveness of adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated with uveitis. *Pediatr Rheumatol*. 2014;12(S1):4-5. doi:10.1186/1546-0096-12-s1-o5
 34. García-De-Vicuña C, Díaz-Llopis M, Salom D, et al. Usefulness of adalimumab in the treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Mediators Inflamm*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/560632
 35. Sobrin L, Christen W, Foster CS. Mycophenolate Mofetil after Methotrexate Failure or Intolerance in the Treatment of Scleritis and Uveitis. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1416-1422. doi:10.1016/j.ophtha.2007.12.011
 36. Bichler J, Benseler SM, Krumrey-Langkammerer M, Haas JP, Hügler B. Leflunomide is associated with a higher flare rate compared to methotrexate in the treatment of chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(4):280-283. doi:10.3109/03009742.2015.1013983
 37. Kolomeyer AM, Tu Y, Miserocchi E, Ranjan M, Davidow A, Chu DS. Chronic Non-infectious Uveitis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(4):377-385. doi:10.3109/09273948.2015.1125509
 38. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ciclosporina Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto. *Agencia española Medicam y Prod Sanit*. 2013;53(9):1689-1699. doi:10.1017/CBO9781107415324.004

39. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Micofenolato de mofetilo Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto. *Agencia española Medicam y Prod Sanit.* 2018. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
40. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Leflunomida Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto. *Agencia española Medicam y Prod Sanit.* 2018. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/74343/74343_ft.pdf.
41. Herrero-Beaumont G, Martínez Calatrava MJ, Castañeda S. Mecanismo de acción de Abatacept: Concordancia con su perfil clínico. *Reumatol Clin.* 2012;8(2):78-83. doi:10.1016/j.reuma.2011.08.002
42. Bailey, I. L., & Lovie, J. E. (1976). New Design Principles for Visual Acuity Letter Charts. *Optometry and Vision Science*, 53(11) 740–745. doi:10.1097/00006324-197611000-00006. AM J OPT PHYS OPT New design...
43. World Health Organization. *Consultation on Development of Standards for Characterization of Vision Loss.* Geneva; 2003.
44. COMMITTEE VF. *VISUAL ACUITY MEASUREMENT STANDARD.* Kos, Greece; 1984. doi:10.1007/978-3-319-16295-9_7
45. Brunner HI, Tzaribachev N, Vega-Cornejo G, et al. Subcutaneous Abatacept in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Open-Label Study. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(7):1144-1154. doi:10.1002/art.40466
46. Foeldvari I. Ocular Involvement in Juvenile Idiopathic Arthritis: Classification and Treatment. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;49(3):271-277. doi:10.1007/s12016-014-8436-9
47. Gerbaux M, Le P-Q, Goffin L, Badot V, La C, Caspers L. *Long-Term Efficacy and Safety of Biologic Therapy in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis or Non-Infectious Uveitis.* Vol 15.; 2017. doi:10.1186/s12969-017-0142-8
48. Goldzweig O, Hashkes PJ. Abatacept in the treatment of polyarticular JIA: Development, clinical utility, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2011;(5):61-70. doi:10.2147/DDDT.S16489
49. Hawkins MJ, Dick AD, Lee RJW, et al. Managing juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Surv Ophthalmol.* 2016;61(2):197-210.

doi:10.1016/j.survophthal.2015.10.005

50. Keating GM. Abatacept: A review of its Use in the Management of Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2013;73(10):1095-1119. doi:10.1007/s40265-013-0080-9
51. Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, et al. Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous Abatacept for up to seven years. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015;67(10):2759-2770. doi:10.1002/art.39234
52. Maggi L, Cimaz R, Capone M, et al. Immunosuppressive activity of Abatacept on Circulating T helper lymphocytes from juvenile idiopathic arthritis patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171(1):45-53. doi:10.1159/000450948
53. Mehta J, Beukelman T. Biologic Agents in the Treatment of Childhood-Onset Rheumatic Disease. *The Journal of Pediatrics. J Pediatr*. 2017;189:31-39. doi:10.1016/j.jpeds.2017.06.041
54. Otten MH, Prince FHM, Anink J, et al. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: Results from the Dutch National ABC Register. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):721-727. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201060
55. Quartier P. Current treatments for juvenile idiopathic arthritis. *Jt Bone Spine*. 2010;77(6):511-516. doi:10.1016/j.jbspin.2010.09.002
56. Record JL, Beukelman T, Cron RQ. Combination Therapy of Abatacept and Anakinra in Children with Refractory Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis : A Retrospective Case Series. *J Rheumatol*. 2011;38(1):4-6.
57. Romano M, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Drug survival and reasons for discontinuation of the first course of biological therapy in 301 juvenile idiopathic arthritis patients. *Reumatismo*. 2013;65(6):278-285. doi:10.4081/reumatismo.2013.682
58. Ruperto N, Lovell DJ, Li T, et al. Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality, and daily participation in subjects with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(11):1542-1551. doi:10.1002/acr.20283
59. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-

- controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008;372(9636):383-391.
doi:10.1016/S0140-6736(08)60998-8
60. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Long-term safety and efficacy of Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1792-1802. doi:10.1002/art.27431
61. Salazar-Méndez R, Yilmaz T, Cordero-Coma M. Moving forward in uveitis therapy: Preclinical to phase II clinical trial drug development. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(2):195-214.
doi:10.1517/13543784.2016.1128893
62. Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016;20(34). doi:10.3310/hta20340
63. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis in the Biologic Age. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(4):751-766.
doi:10.1016/j.rdc.2013.05.004
64. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: A revolution in care. *Pediatr Rheumatol*. 2014;12(1):1-10.
doi:10.1186/1546-0096-12-13
65. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2017;31(4):299-316. doi:10.1007/s40259-017-0231-8
66. Suhler E, Giles T, Hanel S, et al. A Phase I/II Dose-Ranging, Randomized Clinical Trial of Abatacept (Orencia) in the Treatment of Refractory Non-Infectious Uveitis: Preliminary Results. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(115).
67. Tarkiainen M, Tynjälä P, Vähäsalo P, Lahdenne P. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: Long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015;54(7):1170-1176. doi:10.1093/rheumatology/keu457
68. Viswanathan V, Murray KJ. Management of Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Indian J Pediatr*. 2016;83(1):63-70.
doi:10.1007/s12098-015-1966-1
69. Zhao Y, Wallace C. Judicious Use of Biologicals in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(11).

doi:10.1007/s11926-014-0454-3

70. Zierhut M, Edwards AO, Kramer M, et al. Biologicals inducing or reactivating uveitis. *Investig Ophthalmol Vis Sci Conf 2016 Annu Meet Assoc Res Vis Ophthalmol ARVO 2016 United states*. 2016;57(12).
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01377176/full>.