



Universidad Católica de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

**REVISIÓN DE VASCULITIS RETINIANAS DE ETIOLOGÍA TUBERCULOSA
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE CUATRO CASOS**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”**

Presentado por:

Dra. JULIA PÉREZ SALVADOR

Tutor/a:

Dra. CLARA MARTÍNEZ RUBIO

Valencia, a 15 de junio de 2023

Lista de Ilustraciones

Página

Fig. 1. Estructura del ojo en los vertebrados.....	4
Fig. 2. Estructura neuronal y vascular de la retina.....	6
Fig. 3. Disposición de la arteria y vena central de la retina.....	7
Fig. 4. Coroiditis Serpinginosa-Like (SLC).....	15
Fig. 5. Tuberculoma coroideo.....	16
Fig. 6. Oftalmoscopia en vasculitis retiniana tuberculosa (TRV).....	17
Fig. 7. Fases en la Angiografía con fluoresceína (FFA).....	19
Fig. 8. Neovascularización e infiltrado intrarretiniano extenso en TBO.....	20
Fig. 9. Tomografía de coherencia óptica (OCT) en RV.....	21
Fig.10. Panuveítis (OCT, FFA y angiografía con verde de indocianina (ICGA).....	22
Fig.11. Ultrasonografía B y A-scan.....	22
Fig.12. Imágenes en bola de nieve (snowballs).....	25
Fig.13. Manchas algodinosas (cotton wood).....	26
Fig.14. Infiltrado perivenoso en “gotas de cera” en un caso de sarcoidosis.....	27
Fig.15. Angeitis tipo “frosted branch”.....	29
Fig.16. Imagen funduscópica en la enfermedad de Eales.....	30
Fig.17. Algoritmo de tratamiento inmunosupresor en la LTBI.....	38
Fig.18-A y 18-B. TRV antes y después del tratamiento.....	43
Fig.19. Diagrama de flujo del procedimiento de búsqueda y selección de los artículos	48
Fig. 20-A Vasculitis retiniana tuberculosa (1).....	55
Fig. 20-B Vasculitis retiniana tuberculosa (2).....	56
Fig. 21 Vasculitis retiniana tuberculosa (3).....	56
Fig.22. Algoritmo ATT en OTB (COTS-1).....	60
Figs 23-25. Caso clínico nº 1.....	63-65
Figs. 26-31. Caso clínico nº 2.....	66-69
Figs. 32-37. Caso clínico nº 3.....	70-73
Figs. 38-43. Caso clínico nº 4.....	74-78

Lista de Tablas

Tabla 1. Principales localizaciones orbitarias y oculares de la TBO.....	10
Tabla 2. Clasificación SUN de las uveítis de acuerdo con la localización anatómica...	11
Tabla 3. Aproximación diagnóstica en TRV en función del tipo de vaso.....	24
Tabla 4. Categorías diagnósticas en tuberculosis ocular.....	34
Tabla 5. Distribución de los signos clínicos en pacientes con uveítis de causa presuntamente tuberculosa (grupo A) o no tuberculosa (grupo B).....	50
Tabla 6. Precisión diagnóstica de varios signos clínicos de uveítis tuberculosa	51
Tabla 7. Análisis univariante de tres signos clínicos predictivos de etiología tuberculosa en la vasculitis retiniana.....	57
Tabla 8. Análisis multivariante de tres signos clínicos predictivos de etiología tuberculosa en la vasculitis retiniana.....	58
Tabla 9. Utilidad diagnóstica de signos clínicos predictivos de vasculitis retiniana tuberculosa.....	59
Tabla 10. Recomendaciones del grupo COTS (Collaborative Ocular Tuberculosis Study) para el inicio de ATT en pacientes con TRV.....	61

INDICE

Introducción.....	1
Consideraciones históricas.....	1
Epidemiología.....	1
Recuerdo anatómico.....	4
Fisiopatología.....	8
Presentación clínica.....	11
Presentación clínica de la uveítis.....	11
Fenotipos en la uveítis posterior tuberculosa.....	14
Coroiditis serpinginosa y serpinginosa-like.....	14
Granulomas coroideos.....	16
Vasculitis retiniana tuberculosa.....	16
Diagnóstico.....	18
Diagnóstico de vasculitis retiniana.....	18
Diagnóstico diferencial de las vasculitis retinianas.....	23
Diagnóstico de la etiología tuberculosa en la vasculitis retiniana.....	31
Tratamiento.....	35
Tratamiento antituberculoso	35
Tratamiento de la tuberculosis ocular.....	39
Justificación del trabajo.....	44
Hipótesis.....	45
Objetivos.....	45
Material y métodos.....	46
Resultados.....	49
Resultados más relevantes de la búsqueda bibliográfica.....	49
Casos clínicos	62
Discusión.....	79
Conclusiones.....	88
Bibliografía.....	89
Anexos	93

RESUMEN

Objetivo: Analizar, a partir de una revisión bibliográfica sobre vasculitis retiniana tuberculosa (TRV), el enfoque diagnóstico y terapéutico de cuatro casos clínicos de TRV en área no endémica, en base a los últimos estudios sobre el valor predictivo de algunos signos clínicos observados y en las actuales recomendaciones y consensos de los grupos SUN (Standardization in Uveitis Nomenclature) y COTS (Collaborative Ocular Tuberculosis Study).

Método: Se realiza una búsqueda bibliográfica en *PubMed/Medline* de artículos científicos publicados en revistas de alto impacto sobre aspectos epidemiológicos, patogénicos y clínicos de la TRV así como de los últimos hallazgos respecto a su diagnóstico y tratamiento. En base a los resultados obtenidos, se propone la revisión de la evolución clínica y las imágenes de cuatro casos clínicos de vasculitis retiniana con estigmas de TRV erróneamente etiquetados en su inicio.

Resultados: La presencia de periflebitis (envainamiento), lesiones subvasculares focales, tortuosidad vascular focal y patrón oclusivo, son los signos de mayor valor predictivo de TRV. Tanto en las anotaciones como en las imágenes de los casos clínicos propuestos, se observó este tipo de lesiones. A pesar de la falta de un consenso sólido en áreas no endémicas, la presencia de vasculitis retiniana y TST/QuantiFERON positivo, decidieron el inicio de terapia antituberculosa.

Conclusiones: La globalización nos obliga a sospechar TRV en nuestro medio. La periflebitis oclusiva, la tortuosidad vascular focal y las lesiones coroideas subvasculares focales tienen un alto valor predictivo de TRV y sugieren la conveniencia de realizar pruebas complementarias para detectar una posible causa tuberculosa.

PALABRAS CLAVE (MeSH): Ocular Tuberculosis. Retinal vasculitis. Posterior Uveitis. Eales Disease.

ABSTRACT

Purpose: To analyze, based on a systematic bibliographic review on tuberculous retinal vasculitis (TRV), the diagnostic approach and therapeutic management of four clinical cases of TRV in a non-endemic area, based on the latest studies on the predictive value of some signs observed in TRV and in the current recommendations and consensus of the SUN (Standardization in Uveitis Nomenclature) and COTS (Collaborative Ocular Tuberculosis Study) groups. *Method:* A bibliographic search was carried out, mainly from the PubMed/Medline server of scientific articles published in high-impact journals on epidemiological, pathogenic and clinical aspects of TRV, as well as the latest findings regarding its diagnosis and treatment. Subsequently, and based on the results obtained, a review of the clinical evolution and images of four clinical cases of retinal vasculitis with TRV stigmata that were erroneously labeled at the beginning is proposed.

Results: The presence of periphlebitis (sheathing), focal subvascular lesions, focal vascular tortuosity, and occlusive pattern are the signs with the highest predictive value for TRV. Both in the annotations and in the images of the proposed clinical cases, this type of lesions was observed. Despite the lack of a solid consensus in non-endemic areas, the presence of retinal vasculitis and positive TST/QuantIFERON led to the initiation of antituberculosis therapy. *Conclusions:* Globalization forces us to suspect TRV in our environment. The presence of vascular tortuosity and focal subvascular choroidal lesions have a high predictive value for TRV, and suggest the advisability of performing additional tests to detect a possible tuberculous cause.

KEY WORDS

(MeSH) Ocular Tuberculosis. Retinal vasculitis. Posterior Uveitis. Eales Disease.

ABREVIATURAS (Por sus siglas en inglés)

ATT: Terapia antituberculosa

CRX: Radiografía de tórax

CT: Tomografía axial computerizada

PET: Tomografía por emisión de positrones

EBUS: Ecobroncoscopia lineal

EUS: Ecoendoscopia esofágica

SC: Coroidopatía serpinginosa

SCL: Coroidopatía serpinginosa-like

TB: Tuberculosis

LTBI: Infección tuberculosa latente

OTB: Tuberculosis ocular

TBU: Uveítis tuberculosa

TBPU: Uveítis posterior tuberculosa

TBAU: Uveítis anterior tuberculosa

TBC: Coroiditis tuberculosa

TRV: Vasculitis retiniana tuberculosa

COTS: Collaborative Ocular Tuberculosis Study

BTS: British Thoracic Society

OMS: Organización Mundial de la Salud

IGRA: Ensayos de liberación de interferón-gamma

TST: Prueba cutánea de la tuberculina

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

FFA: Angiografía con fluoresceína del fundus

WFFA: Angiografía con fluoresceína de campo amplio

OCT: Tomografía de coherencia óptica.

SUN: Grupo de estandarización de nomenclatura en uveítis

PFC: Panfotocoagulación

BRB: Barrera hematorretiniana

RPE: Epitelio pigmentario de la retina

BAAR: Bacilo ácido resistente

MSC: Multifocal Serpiginoid Choroiditis

CME: Edema macular quístico

ICGA: Angiografía con Verde de Indocianina

TB-MDR: Tuberculosis multirresistente

BRB: Barrera hemato-retiniana

CVFT: Confrontational Visual Field Test

PPV: Valor predictivo positivo

NPV: Valor predictivo negativo

LR: Razón de verosimilitud

INTRODUCCIÓN

Consideraciones históricas

Si bien se atribuye a Maitre-Jan la publicación en 1701 de la primera descripción de la tuberculosis ocular (OTB), las principales contribuciones a la comprensión del mecanismo de la enfermedad no se realizan hasta la última parte del siglo XIX cuando Eduard von Jaeger (1855) describe por primera vez el aspecto oftalmoscópico de los tubérculos coroideos y Cohnheim (1867), demuestra que los tubérculos coroideos eran microscópicamente similares a los tubérculos encontrados en otras partes del cuerpo, postulando que la afectación ocular era una manifestación metastásica de infección sistémica. Finalmente, Koch (1882) identificó al bacilo de la tuberculosis como el agente causal, y un año después, Julius von Michel demuestra por primera vez la presencia del organismo en el ojo¹.

En 1966, Duke-Elder opinaba que la OTB debía ser diagnosticada en casos de lesiones miliares o proliferativas en las cuales no existiese evidencia de otra enfermedad relacionable con la presencia de uveítis granulomatosa y que exhibiese enfermedad tuberculosa de cualquier localización, especialmente si la terapia específica inducía una adecuada respuesta. En la actualidad y a pesar de los importantes avances obtenidos, la OTB sigue siendo en muchos casos un verdadero reto diagnóstico y terapéutico.

Epidemiología

Según el Reporte Global de la OMS² de 2022, la tuberculosis (TB) afecta a una de cada cuatro personas, liderando –hasta la aparición de la pandemia por COVID-19, - las causas de muerte producidas por un único agente infeccioso. Es de destacar el grave sesgo que la epidemia COVID-19 ha supuesto con respecto al acceso a los datos sobre diagnóstico, tratamiento o mortalidad de la TB a nivel global³.

Afortunadamente, la mayoría de los infectados no desarrolla la enfermedad, sino que presentan una TB latente y asintomática, con una probabilidad de sólo un 5-10% de desarrollar TB sintomática a lo largo de sus vidas. Actualmente, la existencia de casos de TB múltiple-resistente, la expansión global del VIH y del

fenómeno migratorio global, han convertido la TB en una pandemia. Los datos del mencionado reporte global de la OMS muestran que en 2021 la enfermedad se concentraba en países en desarrollo y, especialmente, en el Sudeste asiático (45%), seguido de África (23%) y el pacífico Occidental (18%) y una pequeña proporción en América (2.9%) y Europa (2,2%).

Si bien el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* afecta primariamente a los pulmones, según el reporte global sobre tuberculosis de la OMS el compromiso extrapulmonar se presenta a nivel global en un 16% de los casos, notificados, con importantes diferencias en función del área geográfica: 24% en el Mediterráneo oriental, 19% en el Sudeste asiático, 16% en Europa, 15% en Africa y America y 8% en Pacífico occidental. En un reciente estudio llevado a cabo en China⁴ la tuberculosis extrapulmonar (EPTB) se presentó en un 24,6% de los casos. La distribución más frecuente de la EPTB por órganos y aparatos fue: pleural (35,5%), musculoesquelético (15,8%, principalmente columna vertebral con un 9,8%), linfáticos periféricos (15,8%, sobretudo la cadena ganglionar cervical con un 7,9%), aparato digestivo (7,9%, con predominio de afectación peritoneal en el 44% de los casos), génitourinario (9,7%, principalmente a nivel renal con el 38,7%), sistema nervioso (3,6%, con afectación meníngea en el 68,9% de los casos) y endocrino (1%, con 50% a nivel mamario). En la Unión Europea, algunos informes sobre incidencia de EPTB han mostrado marcadas diferencias entre países, en un rango que comprende desde un 4% en Hungría hasta un 48% en el Reino Unido⁵. En España, en el trabajo realizado por Luque et al⁶ sobre 5058 casos de TB registrados entre 2006 y 2014 de TB se observó un 17.9% de casos de EPTB, siendo mayor el porcentaje entre la población extranjera (22,1%) que entre los españoles autóctonos (15,9%; $p < 0,001$). Estos datos concuerdan con otros estudios epidemiológicos de varias regiones y países de Europa y Estados Unidos⁷, reflejando un importante aumento de las tasas de EPTB en los países industrializados con baja incidencia de TB debido en parte a la alta inmigración de países de bajos ingresos con alta incidencia de TB⁸. También se observaron diferencias según el país de origen, siendo más prevalente en inmigrantes de India-Pakistán (42,8%), otros países asiáticos (25,3%), países del Magreb (20,2%), otros

países africanos (30,1%) y América Latina (16,8%) y menor en personas de Europa del Este (10,8 %) y países desarrollados occidentales (9,8 %). Entre los factores de riesgo para el desarrollo de EPTB se hallaron: inmigración, género femenino, edad mayor de 50 años, retrasos en el diagnóstico de TB superior a los 51 días (medidos desde el inicio de los síntomas al inicio del tratamiento), coinfección por VIH, una baciloscopia negativa y un cultivo negativo^{6,8}. Sin embargo, y respecto a la multirresistencia (MDR-TB), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con EPTB respecto a pacientes con solo TB.

La obtención de datos epidemiológicos sobre la incidencia de OTB se enfrenta a importantes dificultades. Dada la heterogeneidad de la terminología utilizada, la diversidad de sus manifestaciones clínicas, el compromiso mixto de tejidos oculares, la falta de criterios diagnósticos debidamente consensuados y la ausencia de un acuerdo internacional sobre el enfoque terapéutico, los rangos de OTB notificados varían enormemente. A modo de ejemplo, el rango de incidencia de afectación ocular en pacientes tuberculosos podría oscilar entre el 1.4% del estudio de Donahue publicado en 1967 y realizado sobre un total de 10.524 pacientes en un sanatorio para tuberculosos, y el 18% en el estudio realizado en 1997 en España con 100 pacientes seleccionados aleatoriamente con cultivo para M.Tuberculosis positivo⁹. En otros estudios, se reportan los casos de OTB como porcentaje del total de diagnósticos de uveítis, en un rango que varía entre el 7 y el 10.5% dependiendo de si la TB es o no endémica. Estudios transversales estiman un rango de entre 1,1 y el 4% en áreas de baja endemidad para TBC, como EEUU, Europa o Japón, hasta el 10-26% en regiones de alta endemia como India o Arabia Saudí¹⁰. Sobre la incidencia en nuestro país, también existen diferencias en las estimaciones realizadas por diferentes estudios. Así, por ejemplo, en el realizado sobre 582 casos de uveítis registrados entre 2007 y 2016 en el área norte de Gran Canaria¹¹, sólo un 3,3% eran debidos a una OTB, mientras que en el estudio reportado por Llorenç et al (2015)¹² la estimación era del 5% del total de uveítis y en el realizado por Betzler (2020), del 6%¹³.

Recuerdo anatómico

El ojo (Fig 1) está constituido por 3 capas: una externa fibrosa o esclera, otra media vascular pigmentada o úvea, y una capa interna nerviosa o retina. En su interior hay tres medios ópticos refringentes: el humor acuoso (anterior), el cristalino y el vítreo (posterior).

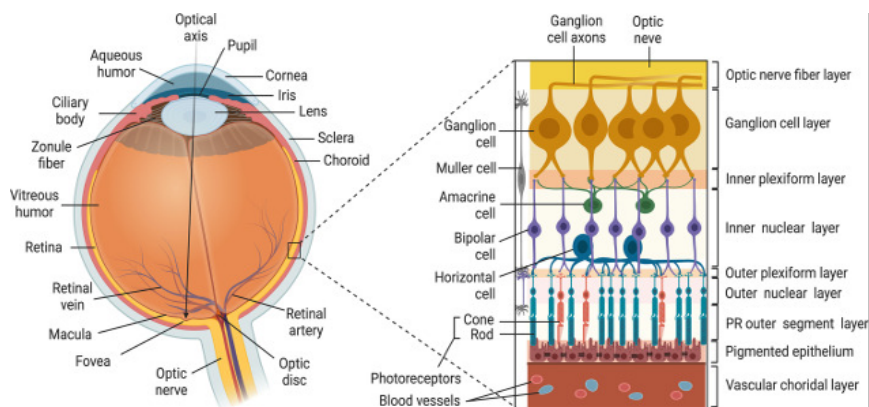


Figura 1. Estructura del ojo: (i) la túnica externa del ojo, integrada por la esclerótica y la córnea (ii) la úvea, compuesta por la coroides, el iris y el cuerpo ciliar; (iii) la retina neural, integrada por cinco tipos de neuronas (células ganglionares, células amacrinas, células bipolares, células horizontales y fotorreceptores (bastones y conos); (iv) células de Müller; (v) Epitelio pigmentario de la retina (RPE).). De: Egwuagu et al. *Front. Immunol. Sec Autoimmune and Autoinflammatory Disorders*. Apr. 2021 Volume 12 – 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.623725>

La esclera es una capa dura y opaca. Su parte externa está cubierta por la conjuntiva y se compone de tres capas histológicas: la epiesclera, el estroma y la lámina fusca; esta última en contacto con la coroides. Se continúa con la córnea por delante y con la duramadre (tejido a modo de vaina) del nervio óptico por su parte posterior. En su polo posterior es atravesada por el nervio óptico, formando la lámina cribosa. La córnea es una estructura en forma de cúpula transparente, parcialmente deshidratada y avascular, sí bien dispone de fibras sensitivas de la rama oftálmica del trigémino (V par). Las capas histológicas de la córnea son: el epitelio escamoso estratificado no queratinizado, la membrana de Bowman, el estroma (constituye el 90% de su espesor), la membrana Descemet, y el endotelio.

La úvea está compuesta por tres partes: el iris, el cuerpo ciliar, y la coroides. **El iris** controla el diámetro pupilar, regulando la entrada de luz y está constituido por un estroma laxo con células pigmentadas (color de los ojos), células musculares lisas (encargadas de la apertura y cierre pupilar) y vasos sanguíneos

que forman los círculos arteriales (mayor en la periferia y menor en el área próxima a la pupila). En **el cuerpo ciliar** se observan dos estructuras: la primera es la pars plicata, en la que podemos diferenciar el músculo ciliar, cuya contracción provoca el abombamiento del cristalino posibilitando la visión cercana, y los procesos ciliares, en los que se insertan las fibras del ligamento suspensorio del cristalino, y la segunda es la pars plana, situada entre la pars plicata y la ora serrata. **La coroides** está situada entre la esclera y la retina, extendiéndose anteriormente hasta el cuerpo ciliar. Está formada por tejido conjuntivo laxo, densamente vascularizado y melanocitos. Sus capas son de externa a interna: supracoroides y lámina fusca (en contacto con la esclera), el estroma coroideo o de grandes vasos coroides (ocupa la mayor parte de la coroides), la capa coriocapilar (garantiza la nutrición del tercio externo de la retina) y la membrana de Bruch, que separa la capa coriocapilar del epitelio pigmentario retiniano. A través de su vascularización, esta membrana cumple la función de nutrir y oxigenar la retina para que ésta se mantenga funcionando correctamente.

La retina es la estructura receptora del estímulo lumínico transformándolo en impulso nervioso. Se divide en dos áreas, separadas por la ora serrata: la retina no visual, situada anteriormente y que tapiza la superficie interna del cuerpo ciliar e iris y la retina visual u óptica. Esta última consta de diez capas distintas:

1. Capa pigmentaria externa (epitelio pigmentario retiniano), firmemente unida a coroides y se continúa sobre el cuerpo ciliar e iris.
2. Capa de conos y bastones (fotorreceptores).
3. Membrana limitante externa (extremos de las fibras de Müller).
4. Nuclear externa (integrada por los núcleos de los fotorreceptores).
5. Plexiforme externa. (unión sináptica entre los fotorreceptores, las células horizontales y bipolares).
6. Nuclear interna (núcleos de células horizontal, bipolar y amacrina).
7. Plexiforme interna (unión sináptica entre la célula amacrina y ganglionar).
8. Capa de Células ganglionares (formada sus núcleos).

9. Capa de fibras nerviosas de la retina (axones ganglionares).

10. Membrana limitante interna.

La **papila o disco óptico** es la región por la que el nervio óptico (conjunto de los axones de las células ganglionares de la retina) abandona la retina y se conoce como mancha ciega ya que carece de fotorreceptores.

Especial atención nos merece la descripción anátomo-funcional de la vascularización de la retina y la coroides (Fig 2).

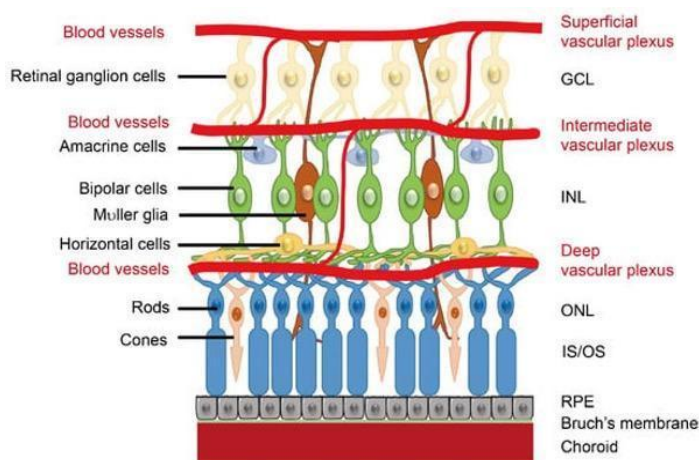


Figura 2. Esquema de la estructura neuronal y vascular de la retina que muestra las tres capas de plexos vasculares retinianos estrechamente coordinados con las neuronas retinianas. GCL, capa de células ganglionares; INL, capa nuclear interna; ONL, capa nuclear externa; OS/IS, segmentos exteriores/segmentos interiores; RPE, epitelio pigmentario de la retina. Los esquemas fueron elaborados por el Dr. Shuo Huang, Oftalmología, BCH.

La retina tiene una doble irrigación. La parte externa, desde la capa pigmentaria (RPE) hasta la plexiforme externa inclusive (zona de contacto entre células amacrinas y células ganglionares), está irrigada por los plexos vasculares profundo e intermedio de la red capilar de la lámina coriocapilar de la coroides, mientras que las demás capas más internas de la retina (células ganglionares, fibras nerviosas y capa limitante interna) están irrigadas por la arteria y vena centrales de la retina¹⁴.

a. La arteria central de la retina es una rama de la arteria oftálmica e ingresa al nervio óptico alrededor de un centímetro por detrás del bulbo ocular, a través de la parte inferior de éste y se divide justo antes de aparecer en el disco del nervio óptico en una rama superior y otra inferior, que pronto se dividen a su vez en ramas superior nasal y temporal e inferior nasal y temporal (Fig 3), irrigando así los cuatro

cuadrantes de la retina. Durante el recorrido emiten arteriolas, que ingresan en profundidad en las capas internas de la retina bajo la forma de una red capilar muy densa, que se extiende a todas las capas internas de la retina hasta la capa nuclear interna.

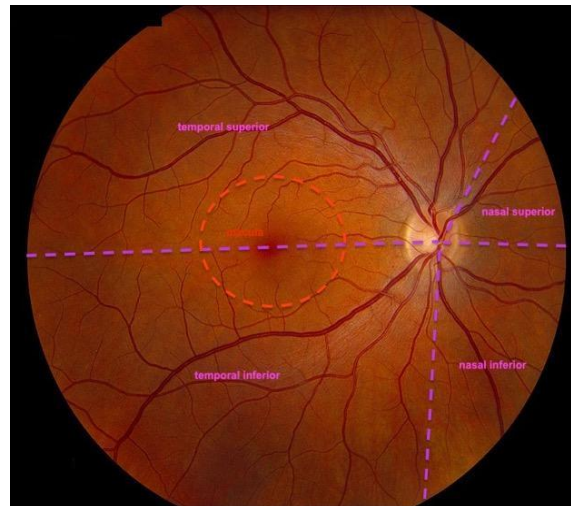


Figura 3. Imagen de fondo de ojo. Distribución de las ramas de la arteria central y de la vena central de la retina. Las arteriolas aparecen con un trayecto menos sinuoso, más claro y con calibre algo más estrecho (2/3) en relación con las vénulas. De. <https://ocularis.es/problemas-arteriales-i-la-retina/>

Dado que no hay anastomosis entre ramificaciones ni arteriovenosas, la obstrucción de la arteria central o de una de las ramificaciones provoca en la zona afectada la pérdida de su irrigación y consecuente ceguera en dicha área.

b. La vena central de la retina y sus aferentes siguen en general a las ramificaciones arteriales, aunque se entrecruzan con frecuencia en la ubicación más interna. La vena central de la retina drena en la vena oftálmica superior o directamente en el seno cavernoso.

La retina y el nervio óptico de los vertebrados embrionarios derivan del diencéfalo del cerebro en desarrollo y se consideran parte del SNC. Al igual que el cerebro, la retina está considerada, como se expondrá más adelante, como un tejido inmune privilegiado desde el punto de vista inmunológico.

Fisiopatología

Aunque la etiopatogenia de la OTB (infección intraocular por *M. Tuberculosis*) debería estar implícita en la propia terminología, la asociación entre la enfermedad y su organismo causante se ha mantenido débil, debido en gran parte a la dificultad de la evidencia microbiológica y molecular del bacilo en muestras clínicas obtenidas. Esta incertidumbre ha llevado a dividir los mecanismos patogénicos de la OTB en directos e indirectos, siendo estos últimos aquellos que pueden no requerir la presencia de micobacterias vivas o replicantes dentro del ojo.

1. Mecanismo directo

Está respaldado principalmente por la función beneficiosa de la terapia antituberculosa (ATT) en la resolución o no recurrencia de la inflamación en la OTB y en estudios en los que se constata la presencia del bacilo en tejido ocular.

Sin embargo, la eficacia terapéutica de la ATT no es suficiente para distinguir si la infección está latente o involucra bacilos activos/replicantes. Por su parte, los estudios histopatológicos que demuestran inflamación granulomatosa en diferentes tejidos oculares con células gigantes y áreas de necrosis respaldan aún más la función directa de *M. Tuberculosis*. Dado el carácter paucibacilar de la enfermedad, suelen encontrarse muy pocos bacilos ácido-alcohol-resistentes (BAAR) en las muestras de tejido ocular. Dichos estudios generalmente están disponibles a partir de muestras enucleadas, aunque también se notifican estudios de biopsias de ojos humanos. Por último, se dispone de múltiples modelos animales de OTB que demuestran la diseminación de *M. Tuberculosis* desde la circulación periférica para causar inflamación granulomatosa en el ojo. Mientras que en la mayoría de los modelos animales, incluidos el conejo, el ratón y el pez cebra, han utilizado la infección intravenosa con micobacterias, el modelo del conejillo de indias utilizó la infección pulmonar con *M. Tuberculosis* vía aerosol produciendo granulomas y presencia del bacilo en el ojo¹⁵. El efecto beneficioso de ATT, junto a la demostración de inflamación granulomatosa y BAAR en modelos animales y en el granuloma coroideo en humanos, brinda un fuerte respaldo al efecto directo de *M.*

Tuberculosis en la etiopatogenia de la OTB y la representación más inequívoca del mecanismo directo.

2. Mecanismo indirecto

Las investigaciones más recientes en inmunología ocular han revelado la relación especial que existe entre el ojo y el sistema inmunitario, dando luz al concepto -acuñado por el Nobel de fisiología y medicina Sir Peter Medawar- de *privilegio inmunitario*. Los estudios mostraban la falta de rechazo cuando un aloinjerto de piel se colocaba en la cámara anterior del ojo. Aunque la falta de rechazo se atribuía a la falta de vasos sanguíneos en la retina, la explicación actual es que las proteínas son secuestradas del sistema inmunológico periférico por la barrera hematorretiniana (BRB), al igual que ocurre con la barrera hematoencefálica. El entorno avascular de la retina contiene células reguladoras residentes que secretan neuropéptidos y citocinas antiinflamatorias. Además, el epitelio pigmentario de la retina (RPE) y las células retinianas residentes de la microglía que expresan proteínas inhibitoras asociadas a la superficie celular como el TGF- β , el CD46 o el CD59, limitan la inflamación en la retina al inactivar a los linfocitos.

Algunos estudios han demostrado el papel de los linfocitos T reguladores (Tregs) en pacientes con uveítis tuberculosa (TBU)¹⁶, encontrándose frecuencias de Tregs significativamente inferiores así como la reducción de sus expresiones TGF- β e interleukina IL-2R α . Esta situación condiciona una hiporreactividad que contribuye a las respuestas proinflamatorias mediadas por linfocitos T helper Th1 y Th17 que aparecen a nivel ocular en la TBU. Sin embargo, las personas con un sistema inmunitario intacto, pueden restablecer el privilegio inmunitario mediante la inducción de células T reguladoras (Tregs, Tr1, Tr3) y células B (Bregs) que secretan citocinas inmunosupresoras en la retina y los tejidos linfoides¹⁷.

El efecto indirecto de M. Tuberculosis se apoya principalmente en la respuesta terapéutica de la OTB clínicamente diagnosticada a la terapia exclusiva con corticosteroides. Un ejemplo lo constituye el fenotipo denominado coroiditis

serpinginosa-like (TB-SLC), que tiende a empeorar clínicamente si no se trata con corticosteroides adyuvantes.

Es probable que ambos mecanismos coexistan en la etiopatogenia de la OTB humana. Sin embargo, la contribución relativa de cada mecanismo a los fenotipos individuales puede variar y debe abordarse en estudios futuros.

Aunque el bacilo puede aparecer en casi cualquier tejido ocular¹⁸ (tabla 1), la OTB suele ser intraocular y causa inflamación de la úvea (uveítis).

Tabla 1. Principales localizaciones orbitarias y oculares de la TBO. From: Lauren A. Dalvin, Wendy M. Smith. Orbital and external ocular manifestations of *Mycobacterium tuberculosis*: A review of the literature Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases 4 (2016) 50–57

Localización	Mecanismo	Presentación
Órbita	Periostitis tuberculosa Esclerosis Sd vértice orbitario	Proptosis, diplopía Más frecuente unilateral y en niños
Glándula lagrimal	Periostitis Tuberculoma Celulitis	Dacrioadenitis Absceso
Párpado	Nódulos o úlceras subepiteliales Infiltración difusa	Blefaritis crónica Nódulos similares a chalaziones
Conjuntiva	Conjuntivitis Nódulos, tuberculomas o úlceras Flictenulosis (r. inmune)	Conjuntivitis
Esclera	Escleritis Nódulos esclerales Más rara E. Difusa.	Más frecuente la E. anterior nodular
Córnea	Queratitis estromal Erosiones Q. intersticial, disciforme Q. flictenular (r. Inmune)	Dolor y fotofobia
Úvea	Uveítis granulomatosa	U. anterior U. intermedia U. posterior Panuveítis Vasculitis retiniana (TRV)

La forma más común es la diseminación hematógica desde los pulmones y, dado su alto contenido vascular, la úvea es la zona más frecuentemente afectada.

La infección exógena primaria del ojo, aunque inusual, puede ocurrir en los párpados o en la conjuntiva y, con menor frecuencia, la córnea, la esclerótica y el saco lagrimal. Por otra parte, la infección secundaria del ojo puede ocurrir por extensión directa desde los tejidos circundantes o por contaminación con el propio esputo del paciente.

Presentación clínica

1. Presentación clínica de las uveítis

Atendiendo al lugar y la extensión del proceso, los pacientes pueden estar asintomáticos o bien sufrir pérdida de agudeza visual (ANEXO 1), fotofobia, aparición de moscas volantes, discomfort ocular o enrojecimiento¹⁹.

La identificación de un patrón clínico lo más preciso posible es el primer paso para plantear adecuadamente el diagnóstico diferencial y decidir qué pruebas diagnósticas son necesarias. Para ello, es preciso integrar diferentes formas de clasificar las uveítis en función de criterios anatómicos, de evolución clínica e histopatológicos y familiarizarse con las técnicas diagnósticas y la terminología empleadas en la exploración oftalmológica²⁰.

a. Según la localización anatómica

Probablemente sea este el dato más relevante de la exploración oftalmológica en el diagnóstico de las uveítis. La clasificación habitualmente empleada se basa en las recomendaciones de los grupos SUN (*The Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group*) e IUSG (*International Uveitis Study Group*), que distinguen 4 tipos de uveítis²¹ (Tabla 2).

Tabla 2. The SUN* Working Group Anatomic Classification of Uveitis.

Type	Primary Site of Inflammation [†]	Includes
Anterior uveitis	Anterior chamber	Iritis Iridocyclitis Anterior cyclitis
Intermediate uveitis	Vitreous	Pars planitis Posterior cyclitis Hyalitis
Posterior uveitis	Retina or choroid	Focal, multifocal, or diffuse choroiditis Chorioretinitis Retinochoroiditis Retinitis Neuroretinitis
Panuveitis	Anterior chamber, vitreous, and retina or choroid	

SUN* = Standardization of uveitis nomenclature. [†]As determined clinically. Adapted from the International Uveitis Study Group anatomic classification in reference

- a.1. La **uveítis anterior** afecta primordialmente al iris y cuerpo ciliar anterior. Es la forma de presentación más común (entre el 70 y el 90% de las uveítis) y se manifiesta como iritis o iridociclitis. Cursa con ojo rojo, conjuntiva irritada, dolor y pérdida de visión parcial. En la exploración oftalmológica se observa hiperemia conjuntival y ciliar periquerática, disfunción del reflejo pupilar a los cambios luminosos y turbidez en la cámara anterior (fenómeno Tyndall y flare). Puede aparecer hipopión si la inflamación es muy intensa, en forma de nivel de color blanquecino en la parte inferior de la cámara anterior. Pueden encontrarse también precipitados queráticos (acúmulos de células inflamatorias adheridas al endotelio corneal) y sinequias, tanto anteriores (adherencias entre la parte anterior del iris y el endotelio corneal) como posteriores (entre la parte posterior del iris y el cristalino).
- a.2. La **uveítis intermedia** (pars plana, retina periférica, vítreo) afecta principalmente al vítreo, y se caracteriza por vitritis (hialitis), ciclitis posterior y pars planitis. La presentación más frecuente suele consistir en miodesopsias (moscas volantes) y visión borrosa. El hallazgo fundamental en la exploración es la vitritis, y con frecuencia encontraremos un infiltrado inflamatorio celular vítreo en «bolas de nieve» (*snowballs*), exudados en «banco de nieve» en la pars plana (*snowbanks*), flebitis retiniana periférica, papilitis (hiperemia papilar en los casos más leves) y edema macular quístico. Se reserva el término *pars planitis* para las uveítis intermedias idiopáticas con formación de *snowbanks* o *snowballs*.
- a.3. La **uveítis posterior** afecta a la coroides (coroiditis), la retina (retinitis) o ambos (coriorretinitis o retinocoroiditis según se afecte primariamente una u otra). En caso de afectación de la cabeza del nervio óptico y retina adyacente, hablaremos de neurorretinitis. Las manifestaciones clínicas iniciales de las uveítis posteriores son las miodesopsias, fotofobia y grados variables de disminución de agudeza visual. La pérdida de visión es de intensidad variable, dependiendo del tamaño y la localización de la cicatrización. Si se afecta la mácula (parte central de la retina), la visión central se deteriora. La coroiditis puede ser focal, multifocal o difusa. En ocasiones se observa inflamación vítrea, bien como vitritis posterior o por la presencia de células inflamatorias vítreas por encima de los focos de inflamación activa. Otros hallazgos importantes son el edema macular quístico, el

desprendimiento exudativo de retina, la necrosis retiniana y los signos de vasculitis retiniana (envainamiento perivascular que puede ocasionar oclusión vascular, hemorragias y exudados).

a.4. **Las panuveítis** son uveítis en las que la inflamación intraocular es difusa, localizada en cámara anterior, vítreo y coroides y/o retina, sin que predomine en ningún segmento. Las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas, con síntomas propios de los tres tipos de uveítis anteriormente descritos. La presencia de coroiditis o coriorretinitis, vitritis, vasculitis retiniana o desprendimiento exudativo de retina son de gran utilidad a la hora de establecer el diagnóstico diferencial de las panuveítis.

b) Histopatológica. Por el aspecto de los precipitados queráticos:

b.1.) Granulomatosa, con precipitados queráticos gruesos formados por células epitelioides e histiocitos y de típica presentación en la sarcoidosis, la toxoplasmosis, la tuberculosis, la sífilis, oftalmia simpática, virus herpes simple o virus varicela zóster; y

b.2.) No granulomatosa, con precipitados queráticos pequeños formados por linfocitos, células plasmáticas y pigmento y común en la infección por virus herpes simple, virus varicela zóster, sífilis, traumatismo o cuerpo extraño²².

c) Según su evolución clínica:

c.1.) Aguda, crónica o recurrente. Según las definiciones propuestas por el grupo SUN (ANEXO 2), las uveítis agudas se definen por un inicio brusco y una duración limitada (inferior a tres meses con tratamiento adecuado), denominándose recurrentes cuando se producen episodios repetidos separados por períodos de inactividad sin tratamiento de más de tres meses. Las uveítis crónicas son aquellas que habitualmente se inician de forma insidiosa y duran más de tres meses o que recidivan en menos de tres meses tras retirar el tratamiento.

c.2.) Unilateral o bilateral. Las uveítis unilaterales afectan a un único ojo. En las uveítis agudas recurrentes, se consideran unilaterales si se inflama un único ojo en cada brote, aunque en brotes sucesivos puede inflamarse el otro ojo (no simultáneamente ambos ojos en el mismo brote). Aunque inicialmente la uveítis puede ser unilateral, en la mayor parte de los casos acaba apareciendo en ambos ojos (de forma alterna, sucesiva o simultánea). Por ello, resulta muy interesante para el diagnóstico diferencial que la uveítis afecte a un solo ojo y respete el otro, orientando con frecuencia a una etiología infecciosa.

2. Fenotipos en la uveítis posterior tuberculosa (TBPU)

El grupo de trabajo del Estudio Colaborativo sobre Tuberculosis Ocular (COTS) ha intentado proporcionar una terminología de consenso internacional en UTB²³ incluyendo una serie de fenotipos típicos de TBPU, que incluyen:

- Coriorretinopatía serpiginosa-like (SLC)
- Granulomas coroideos.
- Vasculitis retiniana oclusiva

2.1. Coroiditis Serpiginosa-Like (SLC)

La coroiditis tuberculosa (TBC), es la manifestación más común de TBU²⁴ y puede presentarse a su vez como coroiditis serpiginosa-like, granuloma corioideo o coroiditis focal/multifocal²⁵. Su incidencia es mayor en países endémicos de TB y los varones sanos jóvenes o de mediana edad se ven afectados con mayor frecuencia²⁶.

La SLC afecta la coroides interna y retina externa, con lesiones multifocales placoides que comienzan como lesiones discretas alejadas del nervio óptico, y que se diseminan en un patrón serpiginoso para volverse confluentes (Fig.4). La vitritis es común y el segmento anterior rara vez se ve afectado. Los ojos afectados suelen tener tanto lesiones activas como cicatrizadas, siendo la hiperpigmentación de las cicatrices una característica de larga duración de la enfermedad.

Resulta en este punto interesante remarcar las diferencias entre la SLC y la coroiditis serpiginosa (SC). Ésta última es de causa autoinmune, afecta a pacientes de edad avanzada, y la lesión de la coroides es grande, solitaria y yuxtapapilar. Además, es una entidad bilateral, asimétrica, que comienza en el área peripapilar y se disemina de manera contigua y centrífuga con un patrón ameboide, con ausencia o bajo grado de vitritis y reacción en cámara anterior²⁷. Por el contrario, se consideran rasgos clínicos distintivos de una posible SLC la mayor frecuencia de unilateralidad y de inflamación del segmento anterior, una menor edad al diagnóstico, una menor incidencia de exposición de vasos coroideos y de neovascularización y una mayor frecuencia de afectación inicial del área macular con preservación del área peripapilar.

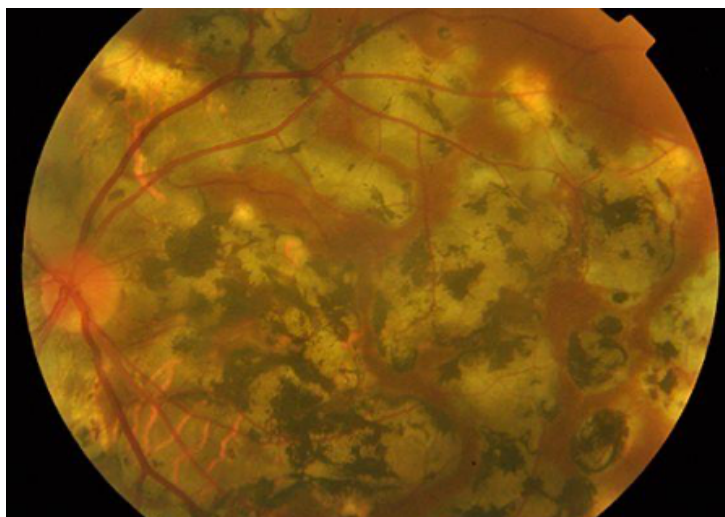


Figura 4. Coroiditis Serpiginosa-Like por tuberculosis ocular. Coroiditis serpiginosa-like intensamente pigmentada en un paciente con TB pulmonar. (©2014 UpToDate
®. <https://www.aao.org/topic-detail/ocular-tuberculosis-tb--asia-pacific-2>

Por último, puede existir un tercer patrón como resultado de la coexistencia de lesiones propias de los dos patrones anteriores en un mismo paciente.

2.2. Granuloma coroideo: El tuberculoma coroideo es una rara manifestación de tuberculosis ocular que afecta a la coroides. El examen histopatológico típicamente revela una inflamación granulomatosa con presencia de grupos de células

inmunitarias (linfocitos, macrófagos y células gigantes multinucleadas), rodeadas de tejido fibroso y que suele ir acompañada de necrosis del tejido coroideo secundaria a isquemia por destrucción de los vasos sanguíneos coroides. El examen histopatológico también puede revelar la presencia de necrosis caseificante, una forma de necrosis caracterizada por la formación de un material granular similar al queso. Se trata de una característica distintiva de la TB y es causada por la descomposición del tejido infectado. Pueden ser pequeños y múltiples ("tubérculos") o presentarse como una única masa coroidea elevada ("tuberculoma") (Fig. 5). La presencia de múltiples tubérculos o coroiditis multifocal implican enfermedad diseminada y se observan más comúnmente en pacientes inmunocomprometidos.



Figura 5. Tuberculoma coroideo (© 2013 American Academy of Ophthalmology.)
<https://www.aao.org/topic-detail/ocular-tuberculosis-tb--asia-pacific-2>

2.3. Vasculitis retiniana tuberculosa (TRV). Cuando los reumatólogos usan el término “vasculitis”, suelen referirse a una hipersensibilidad inmunológica de tipo III, en la que el depósito de inmunocomplejos en los vasos de calibre mediano o grande conduce a la disolución de la pared y la oclusión vascular. Cuando los oftalmólogos se refieren a vasculitis retiniana, se refieren a infiltrados inflamatorios perivasculares (venoso y/o arterial), que se evalúan oftalmoscópicamente en lugar de histopatológicamente²⁸.

La TRV se caracteriza por un fenotipo de afectación venosa (periflebitis retiniana) y patrón muy frecuentemente oclusivo. La oftalmoscopia muestra el *envainamiento*

vascular como signo característico de la RV, pudiendo ser difuso o focal (Fig. 6). Estas vasculitis retinianas oclusivas pueden originar exudados algodonosos, edema y hemorragias intrarretinianas. Los cambios vasculares tardíos secundarios a la oclusión vascular incluyen microaneurismas, telangiectasias, colaterales y neovascularización.

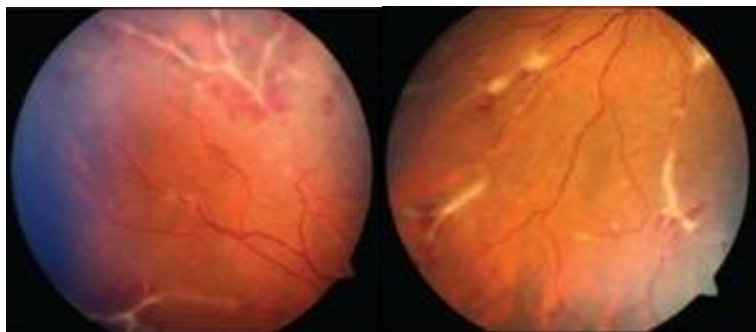


Figura 6. Fotografías del fondo de ojo del ojo izquierdo de un hombre de 27 años con prueba cutánea de la tuberculina muy positiva que muestra un revestimiento perivenoso (envainamiento) grueso con hemorragias intrarretinianas. De: Abu El-Asrar AM, Herbort CP, Tabbara KF. Differential diagnosis of retinal vasculitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009

La infiltración celular del vítreo (vitritis) en mayor o menor grado está presente en la mayoría de los casos, y pueden formar agregados celulares vítreos en forma de bolas de nieve (snowballs) en el vítreo inferior. Es también frecuente la aparición de edema macular por la inflamación de los capilares perifoveales.

Otros hallazgos del segmento posterior de la TB incluyen la neuropatía óptica tuberculosa, incluyendo tubérculos sobre el nervio óptico y la panuveítis, una inflamación grave que afecta a todas las capas y compartimentos del ojo, siendo más frecuente en pacientes inmunocomprometidos.

Diagnóstico

1. Diagnóstico de vasculitis retiniana.

1.1. La exploración con **lámpara de hendidura** nos muestra si existen otras posibles lesiones asociadas (uveítis anterior, intermedia, escleritis, etc). El diagnóstico de uveítis anterior se alcanza reconociendo las células y la turbidez en la cámara anterior. La existencia de células inflamatorias (fenómeno Tyndall) y proteínas (flare) en el humor acuoso indican rotura de la barrera hematoacuosa y de forma indirecta se correlaciona con el grado de inflamación (ANEXO 3).

1.2. Tras la dilatación bajo midriasis pupilar, se debe realizar la exploración del fundus mediante **oftalmoscopia (fundoscopia) directa o indirecta** (más sensible que la directa). Los hallazgos fundoscópicos en la RV incluyen revestimiento vascular o clásico aspecto de “línea de tranvía”, infiltrados retinianos perivasculares con el característico envainamiento vascular, hemorragias perivasculares y la presencia de oclusión de vasos retinianos, así como la posible existencia o no de neovascularización papilar o retiniana secundaria a isquemia u otros signos asociados como la inflamación del nervio óptico, la afectación macular o la lesión coroidea.

1.3. La **angiografía fluoresceínica (FFA)** se utiliza para tomar imágenes de la retina que nos ayudan a apreciar el desarrollo de vasos sanguíneos anormales y otras afecciones. La técnica, de unos treinta minutos de duración, incluye la midriasis pupilar seguida de la inyección intravenosa de fluoresceína (color amarillo). Tras su rápido paso por la circulación general, la coloración llega en unos 8-12 segundos a través de las arterias ciliares posteriores cortas y aparece en el nervio óptico y la coroides. El llenado de la circulación coroidea se ve como un rubor corioideo, una hiperfluorescencia irregular y moteada a medida que se llenan los lóbulos corioideos. La circulación retiniana aparece 1-3 segundos después. La fase arteriovenosa temprana describe el llenado de las arterias, arteriolas y capilares de la retina y a la que sigue la fase arteriovenosa tardía o fase venosa laminar (Fig. 7).

En la mácula normal, la zona libre de capilares se ve oscura debido al bloqueo de la fluorescencia coroidea que realizan las células compactas del pigmento retiniano (EPR). La fase pico con la máxima fluorescencia se produce aproximadamente a los 30 segundos y la fase de recirculación, aproximadamente de 3 a 5 minutos después de la inyección de fluoresceína.

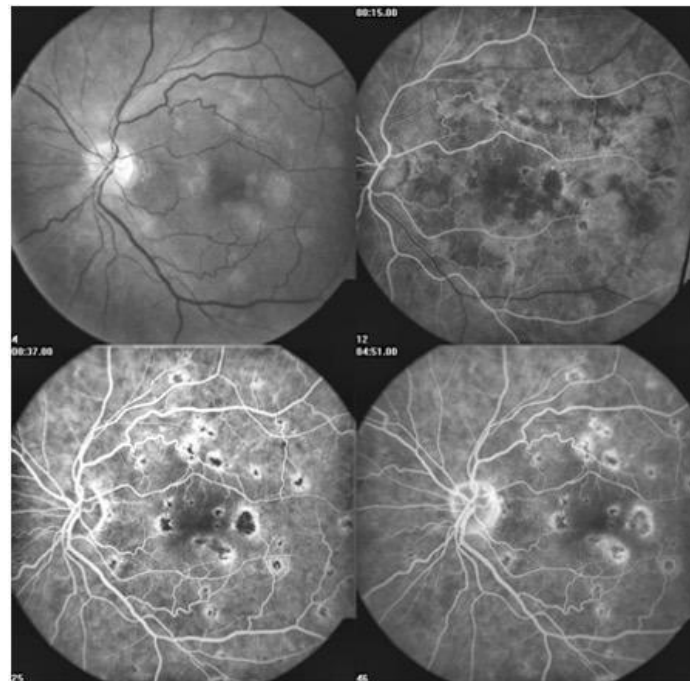


Figura 7: Imagen previa, fase arteriovenosa temprana, fase pico y fase tardía en un ojo con coroiditis. El angiograma temprano demuestra la hipofluorescencia de las lesiones coroidicas y el desarrollo de hiperfluorescencia circunferencial y la fuga del contraste en la fase más tardía. De: Leo A. Kim. Fluorescein angiography. EyeWiki. American Academy of Ophthalmology. Review. 2022.

Después de 10 minutos, la fluoresceína generalmente ya no se ve en los vasos de la retina; sin embargo, varias estructuras, incluida la cabeza del nervio óptico, la membrana de Bruch y la esclerótica, se tiñen con fluoresceína y continúan emitiendo fluorescencia²⁹. Durante todo el proceso, una cámara especial toma imágenes en la que los vasos se ven especialmente brillantes.

La FFA en la RV muestra ruptura de la barrera sangre-retina interna (fuga vascular) u oclusión de los vasos. Esta fuga puede ser segmentaria o generalizada y afectar a cualquier vaso, considerándose como marcador de actividad inflamatoria. La oclusión puede originar falta de perfusión a nivel capilar o de vasos más grandes.

La tinción de las paredes de los vasos se puede ver en la enfermedad activa e inactiva.

Una mejora de esta técnica, denominada **angiografía con fluoresceína de campo amplio (WFFA)**, aporta una mejor visión de la localización y extensión del derrame vascular retiniano y de la posible presencia de complicaciones asociadas como el edema macular quístico (CME) o la neovascularización retiniana³⁰. (Fig.8)

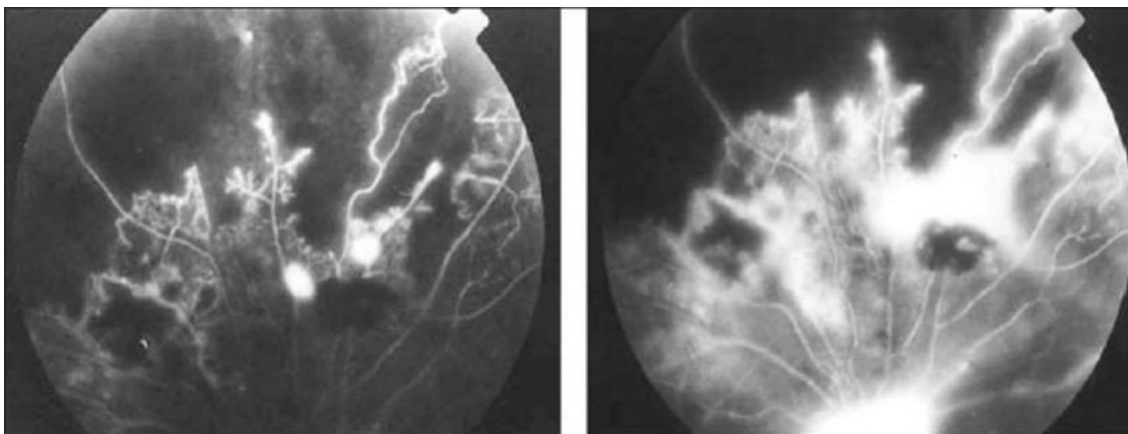


Figura 8. Angiografía con fluoresceína de un hombre de 27 años con prueba cutánea de la tuberculina muy positiva (paciente anterior) que muestra (a) falta de perfusión capilar periférica, telangiectasia, anastomosis vascular anormal y neovascularización (b). Los neovasos muestran una fuga extensa. De: Abu El-Asrar AM, Herbert CP, Tabbara KF. Differential diagnosis of retinal vasculitis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009

1.4 Angiografía con verde de indocianina (ICGA). El verde de indocianina es un colorante de tricarbocianina liofilizado fluorescente de color verde, y se administra por distintas vías: endovenosa, subcutánea, inyección directa a los tejidos o a través de sondas digestivas y urinarias. A nivel retinal, tenemos dos tipos de circulación: la circulación retinal propiamente dicha y la circulación coroidal, que también nutre a la retina. La fluoresceína sódica permite estudiar la circulación retinal mientras que el verde indocianina se utiliza para la circulación coroidal. Resulta pues útil para el estudio de la perfusión de la retina e, intraoperatoriamente, en algunos procedimientos quirúrgicos³¹.

Ambas pruebas pueden realizarse simultáneamente y gracias a la tecnología disponible, es posible realizar un seguimiento simultáneo de ambos contrastes.

1.5. Tomografía de coherencia óptica (OCT). Se trata de una técnica de diagnóstico basada en el principio óptico de la “interferometría”. Es indolora y no invasiva, y capaz de brindar fotografías de alta resolución, tanto de la retina como de sus diferentes capas y, en concreto, de la mácula y del nervio óptico. La imagen en color, muestra las estructuras intraoculares y toma sus medidas con una profundidad milimétrica.

La OCT puede proporcionar imágenes detalladas de la arquitectura y el flujo de los vasos sanguíneos mediante angiografía (OCT-A). La patología retiniana puede ser observada como cambios en el grosor de la retina, alteración de sus capas o edema macular secundario a la pérdida de la barrera hematorretiniana interna. La OCT de los vasos retinianos inflamados puede identificar agrandamiento de los vasos, paredes y/o lúmenes de vasos hiperreflectantes, material inflamatorio como puntos hiperreflectivos en el vítreo adyacente y retina perivascular engrosada (figuras 9 y 10).

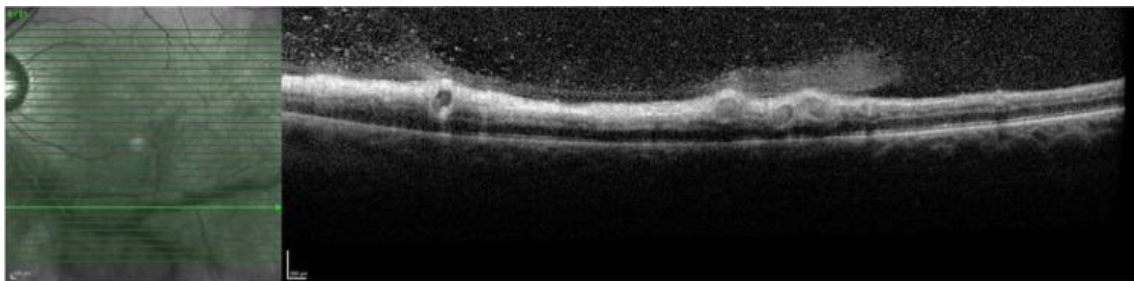


Figura 9. OCT de un paciente con vasculitis retiniana activa en la enfermedad de Behcet que muestra vasos retinianos agrandados con paredes hiperreflectantes, lúmenes hiperreflectantes y vitritis adyacente (De: Dhirachaikulpanich D, et al. A systematic review of OCT and OCT angiography in retinal vasculitis. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2023).

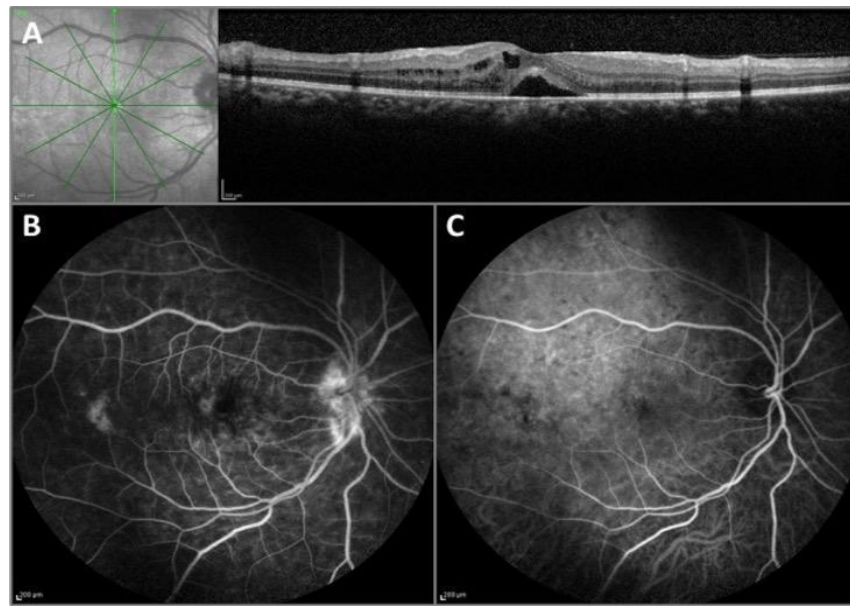


Figura 10. Panuveítis secundaria a tuberculosis. La OCT (A) revela líquido subfoveal con quistes intrarretinianos y engrosamiento difuso. Hay una fuga macular difusa leve en la angiografía con fluoresceína (B) con áreas más distintas de fuga en la mácula central y temporal. El verde de indocianina muestra un área vaga de hipercianescencia en la mácula superior (C). From: Lauren A. Dalvin, Wendy M. Smith, Intraocular manifestations of mycobacterium tuberculosis: A review of the literature, Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases, Volume 7, 2017:13-21.

1.6 Ultrasonografía ocular. Aunque la precisión de la OCT es mucho mayor, la ecografía B-scan (Figura 11) también es útil cuando la inflamación grave (traumatismos) o las cataratas limitan la visión del fondo de ojo. Mientras que los tuberculomas en forma de masa pueden simular tumores, la biometría A-scan muestra una reflectividad interna de baja a media, lo que puede ayudar a diferenciar el tuberculoma de otras entidades³².

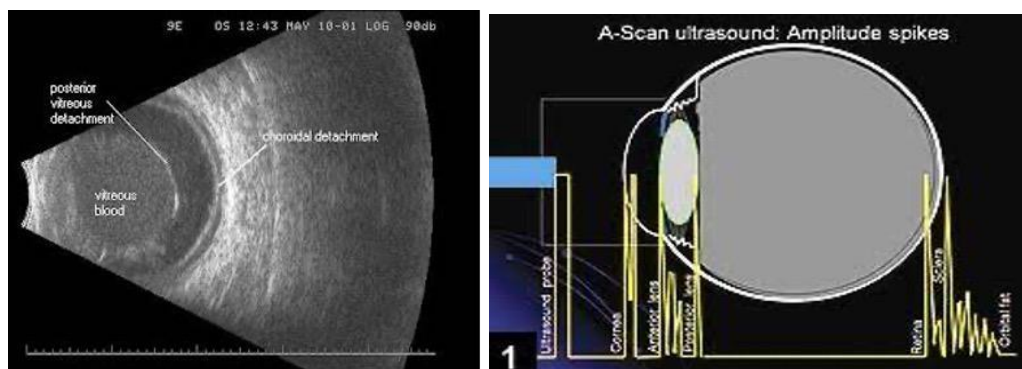


Figura 11. A la izquierda, imagen de ultrasonografía ocular (B-Scan). De: Waldron RG et al. B-Scan Ocular Ultrasound. Medscape. Aug 2022. A la derecha, medición de distancias mediante A-scan. De: Devgan U. Immersion A-scan ultrasound worth the extra effort. Healio. Ocular Surgery News. March 2008.

2. Algoritmo de diagnóstico diferencial de las vasculitis retinianas

2.1. Anamnesis: Puede orientar la posible etiología del proceso, valorando factores como la edad (artritis idiopática juvenil –AIJ- en menores de 16 años, uveítis HLA B27 en adultos jóvenes, o síndromes de enmascaramiento en mayores de 50), el sexo (más frecuente la AIJ en mujeres o la enfermedad de Reiter en varones), la raza (la sarcoidosis es más frecuente en raza negra americana), la procedencia geográfica o viajes (zonas endémicas para alguna enfermedad). hábitos (sexuales, tóxicos), contacto con animales (enfermedad por arañazo de gato, toxoplasma) u otros como antecedentes de trasplante, VIH o inmunodepresión por cualquier causa.

La anamnesis por aparatos también nos puede aportar datos interesantes. Los síntomas pulmonares orientan hacia sarcoidosis o TB, las aftas orales hacia la enfermedad de Behçet o un Reynaud hacia conectivopatías tipo lupus eritematoso sistémico (SLE) o esclerodermia. De sospechar patología sistémica, el paciente debe ser remitido al especialista correspondiente.

Por último, es importante concretar la localización (anterior, media, posterior o panuveítis), el tiempo de evolución (aguda, crónica, recurrente), comienzo (súbito, insidioso), lateralidad (uni o bilateral) y sintomatología.

2.2. Reconocimiento visual: se basa en cinco puntos fundamentales: el tipo de vaso (arteria, vena o ambos), su tamaño (pequeño, mediano o grueso), la morfología de los infiltrados perivasculares, y la presencia de otros signos (clínicos o de imagen) oculares y sistémicos.

En base a los datos, podrá realizarse una aproximación al diagnóstico diferencial de entidades potencialmente responsables de RV (Tabla 3):

Tabla 3. Aproximación diagnóstica en TRV en función del tipo de vaso. SLE: Lupus eritematoso sistémico. PAN: Panarteritis nodosa. EII: Enfermedad inflamatoria intestinal. APLA: Anticuerpos antifosfolípidos.

Tipo de vaso	Etiología infecciosa	Enf. sistémica no infecciosa	Enf. no infecciosa limitada al ojo
Venosa (más común)	Lesiones subvasculares y tortuosidad vascular focal, signos de oclusión vascular (TB)	Imágenes en bola de nieve o collar de perlas en vítreo, goteos en vena de cera, lesiones coriorretinianas periféricas múltiples (sarcoidosis), Enf Behcet, esclerosis múltiple.	Coriorretinopatía tipo Birdshot (BSCR)
Arteriolar	Necrosis retiniana aguda, sífilis	Manchas algodinosas SLE, PAN	Vasculitis retiniana idiopática con aneurismas y neurorretinitis (IRVAN)
Mixta	Toxoplasmosis, angeítis tipo "frosted-branch"	Enf Behcet, vasculitis asociadas a ANCA, policondritis, EII	
Vasculopatías oclusivas		No hay infiltrado perivascular. Arteritis de Takayasu, Sd APLA, Sd de Susac	

2.2.1 Identificación del tipo de vaso retiniano implicado.

- **Venosa (flebitis):** se asocia con la enfermedad de Behçet, tuberculosis, sarcoidosis, esclerosis múltiple, pars planitis, Enfermedad de Eales, o en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).
- **Arterial:** se observa con mayor frecuencia en la necrosis retiniana aguda, síndrome IRVAN (RV idiopática, aneurismas y neurorretinitis) y vasculitis sistémicas como LES, poliarteritis nodosa y granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss y crioglobulinemia.
- **Patrones mixtos** con implicación arterial y venosa, como en el caso de la toxoplasmosis o las angeítis tipo "frosted-branch" así como vasculopatías oclusivas sin infiltrado perivascular, como ocurre en la arteritis de Takayasu, el Sd. de Susac o el APLA (de anticuerpos antifosfolípidos).

2.2.2 Morfología de los infiltrados perivasculares

- **Imágenes en “bola de nieve” (snowballs, Figura 12):** son grisáceas e identifican depósitos inflamatorios en la base del vítreo. Son características de las uveítis intermedias y de enfermedades sistémicas no infecciosas con afectación predominantemente venosa como la sarcoidosis, la enfermedad de Behcet o la esclerosis múltiple, si bien puede presentarse en la evolución de TRV. Cuando se presentan en forma de placas más extensas se denominan “bancos de nieve” (snowbanks) y suponen una forma más grave.

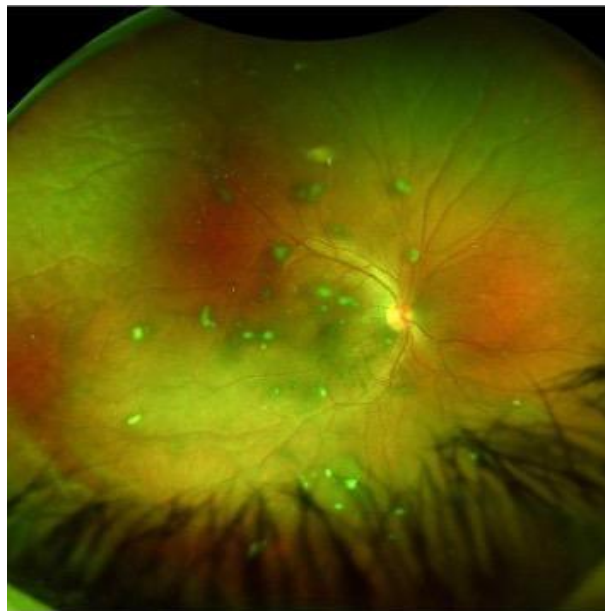


Fig 12. Imágenes en bolas de nieve “snowballs”, características de las uveítis intermedias y de enfermedades sistémicas no infecciosas con afectación predominantemente venosa como la sarcoidosis, la enfermedad de Behcet o la esclerosis múltiple, aunque también puede aparecer en enfermedades infecciosas como la tuberculosis, la sífilis o la enfermedad de Lyme).De: *Ophthalmology-Notes and Synopsis*. Published in July 2022.

- **Manchas algodonasas (cotton wood).** Representan microinfartos de la retina debido a la oclusión arteriolar retiniana precapilar y se encuentran con mayor frecuencia en asociación con vasculitis sistémicas y predominio arterial como el SLE, la poliarteritis nodosa, la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss o la crioglobulinemia (figura 13).

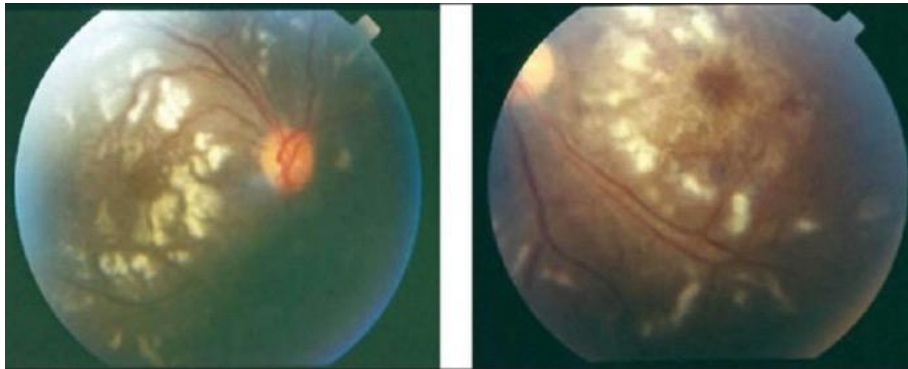


Figura 13. Fotografías de fondo de los ojos (a) y (b) de una mujer de 21 años con lupus eritematoso sistémico activo que muestra retinopatía bilateral que consiste en múltiples manchas algodinosas y hemorragias intrarretinianas. De: Abu El-Asrar AM, Herbert CP, Tabbara KF. Differential diagnosis of retinal vasculitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009 Oct;16(4):202-18

- Infiltrados intrarretinianos. Son característicos de los procesos infecciosos, pero en ausencia de estos son patognomónicos de la enfermedad de Behçet. Estos parches blancos transitorios de retinitis, a menudo con pequeñas hemorragias adyacentes, casi siempre se observan en pacientes con uveítis de Behçet posterior activa³³.

2.2.3 Características clínicas y de imagen de las patologías potencialmente responsables de vasculitis retiniana.

2.2.3.1. Enfermedades no infecciosas:

- **Enfermedad de Behçet.** Típicamente incluye ataques recurrentes de uveítis anterior, con frecuente presencia de hipopión, vitritis moderada-severa, vasculitis retiniana, infiltrados retinianos y hemorragias, edema macular cistoide e hiperemia discal. La vasculitis retiniana y los episodios vasooclusivos recurrentes son las principales causas de morbilidad visual. La angiografía con fluoresceína puede mostrar fuga vascular retiniana difusa, tinción tardía de la vasculatura, fuga del disco, edema macular, áreas de deserción capilar y neovascularización. La enfermedad es más frecuente entre los 25-35 años, cursa con aftas orales y genitales recurrentes, artritis y lesiones cutáneas. El HLA-B51 es positivo en el 50% de los pacientes.

- **Esclerosis Múltiple.** Se han descrito varios cambios inflamatorios oculares, incluyendo iridociclitis no granulomatosa y granulomatosa, uveítis intermedia, retinitis, periflebitis y neuritis óptica. La periflebitis puede progresar a vasculitis periférica oclusiva, que resulta en neovascularización retiniana periférica y desprendimiento de retina traccional o regmatógeno, o ambos. Es más frecuente en mujeres entre 20-50 años.
- **Sarcoidosis.** La periflebitis retiniana suele ser no oclusiva, a veces subclínica y solo visible en la angiografía con fluoresceína, asociada con un manguito segmentario típico o una vaina más extensa y exudados perivenosos, que generalmente se indican como "**goteo de cera de vela**" (Figura 14). Suele asociarse a la presencia de uveítis anterior granulomatosa. Es más frecuente en raza negra (USA) y caucásicas (España). En la analítica es común la presencia de niveles de enzima convertidora de angiotensina (ECA) elevados y la RX tórax imágenes sugestivas de afectación pulmonar.

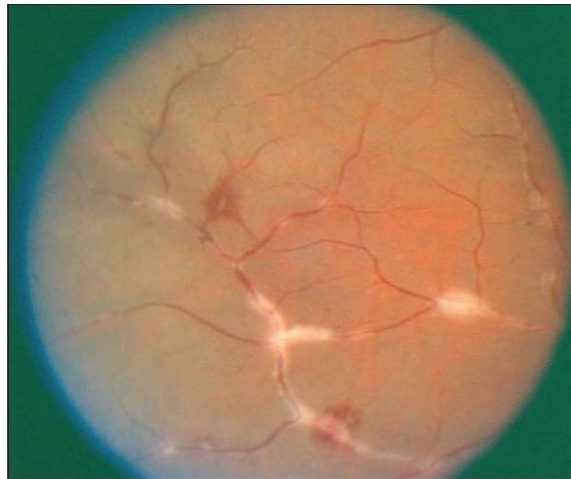


Figura. 14. Fotografía del fundus de un paciente con sarcoidosis documentada. Obsérvese el infiltrado perivascular segmentario "en gotas de vela de cera". De: Abu El-Asrar AM, Herbort CP, Tabbara KF. Differential diagnosis of retinal vasculitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009 Oct;16(4):202-18

- **Síndrome de Susac.** Es una microangiopatía que afecta las arteriolas del cerebro, la retina y la cóclea, dando lugar a la tríada clásica de encefalopatía,

oclusiones arteriales de ramas retinianas y pérdida auditiva neurosensorial. No existe infiltración perivascular y la angiografía con fluoresceína muestra falta de perfusión focal de las arteriolas retinianas e hiperfluorescencia de la pared arteriolar.

- **Síndrome IRVAN.** Es una entidad clínica rara caracterizada por arteritis retiniana bilateral, numerosas dilataciones aneurismáticas de las arteriolas de la retina y de la cabeza del nervio óptico, oclusión vascular retiniana periférica, neurorretinitis y uveítis. Este síndrome afecta típicamente a individuos jóvenes sanos, tiene un predominio femenino y, a diferencia de las anteriores, no está asociado con ninguna anomalía sistémica.

2.2.3.2. Enfermedades infecciosas

- **Sífilis.** Suele provocar vitritis de intensidad variable. Son múltiples las formas posibles de presentación (epiteliopatía retiniana, coriorretinitis multifocal, granuloma coroideo y/o uveítis anterior fibroide).
- **Toxoplasmosis ocular.** Es distintiva la retinitis necrosante focal, que finalmente da como resultado cicatrices atróficas características. Las arterias a menudo se ven afectadas. Sólo en casos muy raros la vasculitis puede ser oclusiva, lo que resulta en un infarto retiniano y los consiguientes defectos del campo visual.
- **Virus del grupo herpes.** Las lesiones características incluyen retinitis necrosante periférica, arteritis retiniana e inflamación de vítreo y cámara anterior. La neuritis óptica y la presencia de desprendimientos de retina regmatógenos pueden aparecer como una secuela tardía de la afección.
- **Citomegalovirus (CMV).** Es una manifestación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS), siendo la infección ocular más común en estos pacientes. Se describen áreas dispersas de color blanco amarillento de retinitis necrotizante con grados variables de hemorragia e inflamación leve del vítreo (retinopatía en "pastel de pizza").

- **Angeítis tipo “frosted branch”.** Aparece hinchazón de la retina y revestimiento severo de las vénulas retinianas, creando la apariencia de ramas de árboles escarchadas (“frosted branches”). Otros hallazgos incluyen hemorragias intrarretinianas, exudados duros y desprendimientos exudativos serosos de la mácula y la periferia (Figura 15).

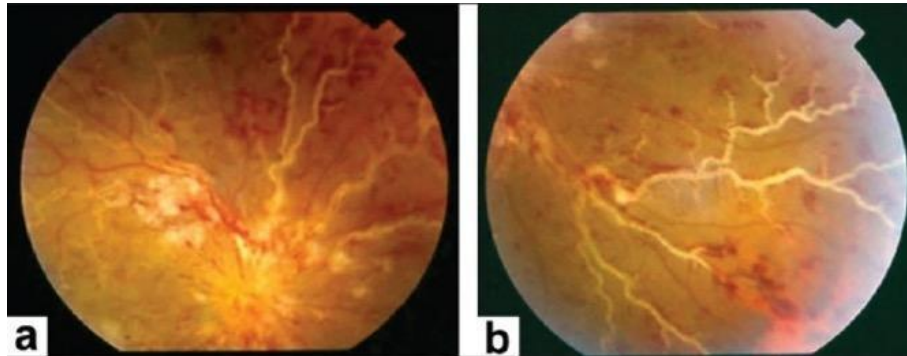


Figura 15 (a y b) Fotografías de fondo de ojo de un paciente con diagnóstico clínico de angeítis tipo rama escarchada (frosted branch) que muestra un revestimiento prominente de las venas retinianas, hemorragias intrarretinianas dispersas, manchas algodonosas e inflamación e hiperemia del disco óptico. De: Abu El-Asrar AM, Herbert CP, Tabbara KF. Differential diagnosis of retinal vasculitis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009 Oct;16(4):202-18

- **Vasculitis Retiniana Tuberculosa vs Enfermedad de Eales**

Suelen presentarse como una periflebitis retiniana obliterante, comenzando habitualmente en el ecuador o anterior al mismo y progresando posteriormente. Los hallazgos oftalmoscópicos dependen del estadio de la enfermedad. Inicialmente, se presenta como periflebitis retiniana activa con exudados espesos (envainamiento venoso) asociado con hemorragias retinianas e infartos hemorrágicos de la retina. La periflebitis curada da como resultado vénulas blancas esclerosadas y anastomosis vascular anormal, pudiendo causar una retinopatía vascular proliferativa con secuelas como hemorragia vítrea recurrente, el desprendimiento de retina por tracción, rubeosis, iritis y glaucoma neovascular.

En la Enfermedad de Eales suele observarse una retina periférica mínimamente exudativa, no hemorrágica, vasculitis aislada con franjas extensas (no segmentarias) y rara vez se asocian exudados en bola de nieve (snowballs) o edema macular.

Si bien el término enfermedad de Eales (Figura 16) generalmente ocurre en individuos varones jóvenes sanos que provienen de áreas endémicas de TB y ha sido fuertemente correlacionada con una reacción inmunomediada a *M. Tuberculosis*, los expertos en uveítis han propuestos recientemente, la etiqueta fenotípica de "enfermedad de Eales" ha sido rebautizada como TRV o vasculitis retiniana idiopática (IRV), dependiendo de si se acompaña de evidencia de TB³⁴, ya que no existe una distinción patológica entre las dos entidades.

La presencia de una TB sistémica latente, curada o activa es obligatoria para el diagnóstico de TRV pero no para la Enfermedad de Eales, que es una vasculitis retiniana primaria leve y no siempre requiere tratamiento y cuando lo requiere, los corticoides sistémicos o locales son suficientes, no requiriéndose casi nunca el uso de ATT.



Figura 16. Una imagen de fondo de ojo típica en la enfermedad de Eales. El fondo de color (arriba a la izquierda) del ojo derecho muestra vasos obliterados como líneas blancas (flechas), rodeados de hemorragias retinianas. De: T Das, A Pathengay, N Hussain and J Biswas. Eales' disease: diagnosis and management. <https://doi.org/10.1038/eye.2009.315>

2.3. Pruebas complementarias.

Además de las pruebas oftalmológicas comentadas, en el diagnóstico diferencial de las vasculitis retinianas pueden resultar de particular importancia las pruebas de imagen y de laboratorio.

2.3.1. Pruebas de imagen. Fundamentalmente la CRX (sarcoidosis, TB), pero también la CT y la RMN (esclerosis múltiple, neuromielitis).

2.3.2. Pruebas de laboratorio: se solicitarán aquellas que se consideren oportunas según la sospecha diagnóstica. Los principales tests de diagnóstico empleados en las uveítis son: hemograma, bioquímica, reactantes de fase aguda (VSG, PCR o complemento), anticuerpos (ANAs, ANCAs, anticuerpos antifosfolípido), HLA A29, HLA B27, HLA B51, enzima convertidora de angiotensina (ECA), serología (sífilis, VIH, toxoplasma, TB)

3. Diagnóstico de etiología tuberculosa en paciente con vasculitis retiniana

El diagnóstico de la OTB comprende diversos métodos analíticos dirigidos a la detección directa o indirecta del bacilo de la tuberculosis. En el primer caso, se requiere la identificación de *M. Tuberculosis* en el interior del globo ocular, algo que resulta extremadamente lento y laborioso, especialmente debido al escaso volumen de las muestras y el carácter paucibacilar de la enfermedad³⁵. Como test alternativos, se han propuesto algunos con alta especificidad pero sensibilidad muy variable, como es el caso de la amplificación de genes mediante ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aunque suelen requerir equipos y reactivos especializados y bastante caros.

1. Pruebas inmunológicas

Su objetivo es identificar a las personas que han tenido una infección TB. Dado que la infección por *M. tuberculosis* es un requisito previo para la enfermedad, un resultado negativo de TST o IGRA podría potencialmente descartar el diagnóstico. En pacientes donde hay una prueba positiva, surge la pregunta de si la enfermedad ocular está relacionada con la TB o si se trata de una infección tuberculosa latente (ITBL) coincidente.

a. Prueba cutánea de la tuberculina (TST)

Inyectada por vía intradérmica, genera una reacción de hipersensibilidad retardada en la piel de personas expuestas previamente a la TB. Actualmente se utiliza una mezcla estandarizada de más de 200 proteínas micobacterianas (PPD y

conocida como prueba de Mantoux, con lectura a las 48-72 horas definida por inspección visual, palpación y medición. Se considera positiva si es ≥ 10 mm en pacientes inmunocompetentes y ≥ 5 mm en pacientes inmunocomprometidos.

b. Ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA)

Mide la respuesta de las células T (actualmente interferón-gamma) a antígenos de *M. tuberculosis* altamente específicos (ESAT-6 y CFP-10).

La principal ventaja de IGRA es que se trata de un análisis de sangre objetivo y reproducible que requiere una sola visita. Además, y a diferencia de la TST, IGRA evita la confusión en pacientes vacunados previamente con BCG, brindando una mayor especificidad. Si bien actualmente representa un estándar para el diagnóstico de LTBI, ofrece una modesta ventaja sobre la TST para la predicción de progresión de LTBI a TB activa. En un estudio comparativo y prospectivo a gran escala realizado en Reino Unido (estudio IDEA 2019) sobre el rendimiento diagnóstico de los IGRA se concluyó que los IGRA no tienen suficiente sensibilidad ni valor predictivo negativo para descartar el diagnóstico de TB activa, no recomendándose por tanto su uso en el diagnóstico de TB activa³⁶. Por otro lado, dado su mayor costo y la sensibilidad de la muestra al tiempo y a la temperatura en comparación con la TST, hace que no exista actualmente consenso sobre su uso (simple versus combinación con TST o CRX).

En resumen, la TST y los IGRA son herramientas inmunológicas útiles para identificar a personas con infección previa de TB y son una herramienta adicional y útil en el diagnóstico de presuntos casos de OTB. Sin embargo, a pesar de tener una mayor especificidad, ninguna prueba ha demostrado ser capaz de diferenciar la TB activa de la infección tuberculosa latente (LTB). Además, los IGRA pueden estar asociados con falsos negativos en TB activa por lo que no deben usarse como única herramienta para descartar OTB.

2. Pruebas de imagen

La CRX es la prueba más común para descartar evidencia de TB activa, sin embargo, tiene una baja especificidad para OTB así como una baja sensibilidad. De hecho, un paciente con uveítis y evidencia de TB pulmonar o sistémica, no tiene por qué tener OTB. En el COTS-1³⁷, un estudio retrospectivo de 945 pacientes diagnosticados con TBU, se observó evidencia de TB en la CT del tórax en el 68,6 % mientras que en la CXR lo fue sólo en un 26,9 % de los pacientes, demostrando así, por un lado la imposibilidad de descartar TBU en pacientes con CRX negativas, y por el otro, la superioridad de la CT frente a la CRX de tórax para distinguir entre la TB activa y latente, gracias a su mayor capacidad para identificar ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares. La CT puede guiar el muestreo mediante esputo inducido, broncoscopia o por biopsia de los ganglios linfáticos intratorácicos. Como desventajas figuran unas dosis de radiación más altas, un mayor costo y posibles retrasos en el inicio de la ATT.

La PET-CT es una herramienta potencialmente poderosa para evaluar la sospecha de OTB en pacientes sin síntomas respiratorios o sistémicos. La TB activa a menudo muestra captación de flúor-18 fluorodesoxiglucosa (F-FDG) proporcionando una información anatómica y funcional, permitiendo un muestreo más específico de ganglios linfáticos metabólicamente activos pero de tamaño normal. Sin embargo, algunos estudios concluyen en la ausencia de beneficio significativo de la PET sobre la CT³⁸.

3. Biopsia de ganglio linfático

Los ganglios linfáticos intratorácicos identificados en la TB se pueden muestrear utilizando una aguja de aspirado transbronquial (EBUS) y obtener muestras para citología y cultivo de micobacterias. Las desventajas del EBUS son la necesidad de un procedimiento invasivo y el rendimiento generalmente bajo sobre el cultivo de la TB.

En definitiva, el diagnóstico de OTB se confirma, bien tras la identificación de M. tuberculosis en uno de los productos oculares recogidos o bien, cuando eso no es posible, cuando el paciente presenta signos sugestivos de OTB en asociación con IGRA o TST positivos o TC de tórax sugestiva de secuelas de TB no tratada. En ambos casos, se debe considerar la TB activa y asumir que los pacientes deben iniciar un régimen antituberculoso.

A este respecto, resulta particularmente útil la clasificación de OTB realizada por Gupta²⁴, dividiéndola en tres categorías: “IOTB confirmada”, IOTB probable” y “IOTB posible” (Tabla 4).

Tabla 4. Categorías diagnósticas en OTB. De: Gupta A et al. Classification of intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015; 23:7–13

Clinical diagnostic group	Case definition criteria
Confirmed IOTB (both 1 and 2)	1. At least one clinical sign suggestive of IOTB 2. Microbiological confirmation of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MTB) from ocular fluids/tissues
Probable IOTB (1, 2, and 3 together)	1. At least one clinical sign suggestive of IOTB (and other etiologies excluded) 2. Evidence of chest x-ray consistent with TB infection or clinical evidence of extraocular TB or microbiological confirmation from sputum or extraocular sites 3. At least one of the following: a. Documented exposure to TB b. Immunological evidence TB infection
Possible IOTB (1, 2, and 3 together) (or 1 and 4)	1. At least one clinical sign suggestive of IOTB (and other etiologies excluded) 2. Chest x-ray not consistent with TB infection and no clinical evidence of extraocular TB 3. At least one of the following: a. Documented exposure to TB b. Immunological evidence TB infection 4. Evidence of chest x-ray consistent with TB infection or clinical evidence of extraocular TB but none of the characteristics given in 3

Source. Adapted with permission from Oxford University Press and Graham et al.¹⁷

TRATAMIENTO

1. TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO (ATT)

1.1. Fármacos antituberculosos (primera línea).

La terapia ATT es una combinación de fármacos (habitualmente isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida) con diferentes mecanismos contra M. Tuberculosis³⁹.

- **Isoniazida (INH).** Entre el régimen de medicamentos para la TB, presenta la actividad bactericida más potente en las primeras etapas del tratamiento.
- **Rifampicina (RMP).** Destruye tanto a los bacilos en división como a los bacilos latentes como resultado de su capacidad bactericida. Resulta crucial en el régimen de la TB debido a su rápido inicio de acción debido a su penetración en los macrófagos (naturaleza lipofílica) y su actividad contra los bacilos persistentes que no se replican. Sin embargo, si se usa sólo, la rifampicina puede inducir resistencia bacilar. Para evitarlo, se precisa su uso en combinación con etambutol.
- **Etambutol (EMB).** Se utiliza junto la rifampicina durante los primeros 2 meses de tratamiento para evitar la resistencia a ésta.
- **Pirazinamida (PZA).** Ayuda a reducir la duración del tratamiento.

1.2. Fármacos antituberculosos (segunda línea).

En la OTB se puede considerar una combinación de **fluoroquinolonas** junto con ATT. Las más nuevas, como el moxifloxacino, son terapias oculares bien toleradas y bien establecidas para diversas enfermedades oculares. Los estudios in vitro, in vivo y en humanos, respaldan la eficacia de las fluoroquinolonas (levofloxacino y moxifloxacino) contra M. Tuberculosis (intracelular e inactiva) y para prevenir la TB resistente a los medicamentos⁴⁰. Estos medicamentos ejercen su acción farmacológica inhibiendo la síntesis de ADN bacteriano, lo que en última instancia conduce a la muerte celular. Es imprescindible considerar los posibles efectos adversos de las fluoroquinolonas (prolongación del intervalo QTc, ruptura tendinosa y/o aneurismática).

1.3. Pautas de administración.

El tratamiento estándar para la TB comprende 2 meses de **terapia cuádruple** con isoniazida (INH), rifampicina (RMP), etambutol (EMB) y pirazinamida (PZA), seguida de 4 meses adicionales de administración dual de RMP e INH⁴¹. Durante el tratamiento con isoniazida, se recomienda la suplementación con piridoxina (vitamina B6).

Sin embargo, existen casos de TB resistente al tratamiento. En Alemania, entre 2013 y 2017, se registró resistencia a al menos una sustancia (INH, EMB, RMP, PZA, estreptomina) en el 12 % al 14 % de los pacientes con TB y en un 3% de los casos se documentó resistencia múltiple (TB-MDR). Por definición, la TB-MDR está presente siempre que se encuentre resistencia al menos a INH y RMP. En pacientes con monoresistencia a RMP o INH, se puede usar una fluoroquinolona (moxifloxacina, levofloxacina) en su lugar. La duración del tratamiento luego se incrementa a un total de 6 a 9 meses (resistencia a la INH) o de 18 a 20 meses (resistencia a la RMP), dependiendo del curso individual.

1.4. Efectos adversos.

Los efectos adversos graves que conducen a un cambio en el tratamiento ocurren en el 4% al 9% de los pacientes que reciben la clásica combinación cuádruple. La mayoría de los efectos adversos, sin embargo, son más leves, como efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos) o exantema, y deben tratarse inicialmente sintomáticamente. La toxicidad hepática grave (elevación de las transaminasas a más de 3 a 5 veces lo normal) ocurre en el 2,4 % de los casos y puede requerir la interrupción temporal del tratamiento. Una vez que los niveles de transaminasas han vuelto a la normalidad, los cuatro antibióticos pueden reintroducirse uno por uno, lo que permite identificar el fármaco responsable de la toxicidad en el paciente dado. Se recomienda el examen oftalmológico a intervalos de 4 semanas para la detección temprana de los raros casos de neuroma óptico (<1%) que ocurren en pacientes que toman EMB. La neuropatía periférica es igualmente rara (<1%) y suele ocurrir en pacientes de alto riesgo (p. ej., deficiencia de piridoxina existente, polineuropatía manifiesta, embarazo) que reciben INH, pudiendo evitarse con la administración de 50 mg/d de piridoxina junto con INH. Por su parte, la PZA suele provocar un aumento clínicamente irrelevante del ácido úrico

sérico. En el contexto del tratamiento estándar, solo se requiere ajuste de dosis en presencia de insuficiencia renal para EMB y PZA.

1.5. Tratamiento preventivo. Su objetivo es la eliminación de M. Tuberculosis en pacientes con tuberculosis latente (LTBI), reduciendo la probabilidad de una reactivación posterior. Una posible indicación para la exclusión de LTBI es la infección por HIV recién diagnosticada. Existen guías⁴² en las que se puede encontrar una lista completa de las indicaciones para la prueba (mediante IGRA) e información sobre las medidas preventivas posteriores, así como la exposición de las ventajas y desventajas de los diferentes regímenes.

1.6. Corticoterapia.

El uso de corticosteroides sistémicos, corticosteroides locales u otra terapia inmunosupresora debe guiarse por la extensión de la enfermedad, la evidencia de daño y la respuesta a ATT. Independientemente de si la OTB se debe principalmente a una infección directa del ojo o a una enfermedad inflamatoria de la úvea, se requiere un reconocimiento rápido y una intervención temprana con dosis altas de corticosteroides para prevenir la pérdida de visión. Es importante tener en cuenta que las dosis de esteroides sistémicos deben duplicarse en el contexto de ATT usando rifampicina. Habitualmente, se utilizan dosis altas del orden de 1 mg/kg de prednisolona o equivalente.

Existen varios implantes de esteroides intraoculares como Ozurdex® o Iluvien®, ambos con licencia para tratar diferentes signos de uveítis y es importante destacar que el uso de corticosteroides intravítreos evita en la mayoría de los casos la necesidad de que estos pacientes estén expuestos a dosis altas de corticoides sistémicos⁴³.

1.7. Fármacos inmunosupresores biológicos

La LTBI puede progresar a TB activa en un 5-10% en sujetos de alto riesgo como: contacto reciente, VIH, menores de 5 años o mayores de 65 años,

inmigrantes de países con alta prevalencia de TB y candidatos a tratamiento biológico.

La reactivación de la TB sistémica rara vez se ha informado como un efecto secundario relacionado con la terapia con anticuerpos monoclonales anti-TNF- α (infliximab, adalidumab, golimumab) en pacientes con uveítis posterior crónica recurrente refractaria. Sin embargo, el uso combinado de agentes anti-TNF y fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (DMARDS) como el metotrexate, la sulfasalazina, la hidroxicloroquina, la leflunomida o la azatioprina expone a un mayor riesgo de reactivación de la TB en sujetos con LTBI en comparación con los pacientes tratados con monoterapia anti-TNF- α ⁴⁴.

Un algoritmo muy práctico adaptado de Duarte et al. (Figura 17) nos puede permitir trazar las rutas a seguir para decidir qué pacientes tienen LTBI y necesitan tratamiento antituberculoso según IGRA y TST⁴⁵

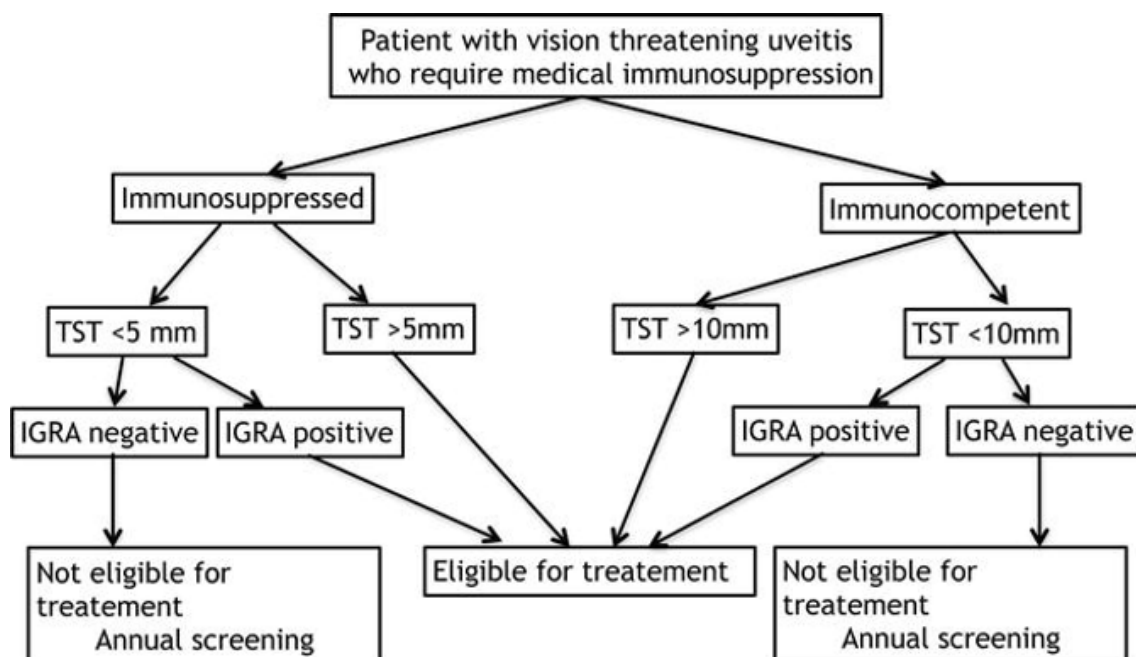


Figura 17. Algoritmo para el tratamiento con inmunosupresores en pacientes con uveítis e infección tuberculosa latente (LTBI). Adaptado de Duarte et al. Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy. *Acta Reumatológica Portuguesa*. 2012)

2. TRATAMIENTO DE LA OTB:

En lo que respecta a la estrategia terapéutica, el grupo Estudio Colaborativo de Tuberculosis Ocular (COTS) ha desarrollado pautas de consenso para el manejo de la OTB. Estas pautas difieren de los criterios de clasificación del grupo SUN, destinados a la investigación clínica y por ende más restrictivos que las guías del COTS, más orientadas a la atención clínica.

Resultan particularmente útiles los algoritmos desarrollados para el inicio de ATT en OTB y TRV⁴⁶. En el primer caso, y para los tres patrones fenotípicos más frecuentes (SLC, tuberculoma coroideo y vasculitis retiniana activa), un PPD o un IGRA positivo en el caso de la coroiditis, o bien la combinación de PPD e IGRA positivos en el caso de la vasculitis retiniana, se establece un consenso de inicio de ATT, independientemente de los resultados aportados por la CRX. En el caso específico de la TRV, la actividad y el endemismo son factores determinantes para el consenso, siendo firme sólo en el caso de TRV activa y su presencia en áreas endémicas, especialmente en aquellos casos apoyados por TST (PPD) y/o IGRA y CRX/CT positivas. En cambio, el consenso sobre el inicio de ATT en TRV activa en áreas no endémicas es débil y siempre que vaya respaldado por la positividad de todas las pruebas.

Fallo terapéutico en uveítis presuntamente tuberculosa

Durante el seguimiento del paciente, es posible que nos encontremos con situaciones en las que considerar la posible falta de eficacia del tratamiento propuesto. A pesar de ello, y desde el momento en que se toma la decisión de tratar, no se debe suspender el tratamiento por falta de respuesta, a menos que se haya realizado otro diagnóstico, pues la falta de respuesta puede deberse a una reacción inmunitaria que requiera tratamiento antiinflamatorio⁴⁷. Estudios recientes²⁴ han propuesto como definición de fracaso terapéutico la incapacidad de reducir gradualmente los corticosteroides orales a menos de 10 mg/día o los

esteroides tópicos a menos de dos veces al día o la incapacidad de suspender el agente inmunosupresor ahorrador de esteroides o la persistencia o recurrencia de la inflamación dentro de los primeros seis meses de ATT.

En el estudio retrospectivo multicéntrico realizado por el grupo COTS-1 sobre 251 pacientes con TRV⁴⁸ no se observaron diferencias significativas de fallo terapéutico entre los pacientes que recibieron ATT (13.6%) y los que no (21.7%), aunque sí se observó una menor tasa de fallos en pacientes con RV de tipo oclusivo y una mayor en pacientes hispanos, afroamericanos o en aquellos con panuveítis (comparados con uveítis posterior). Sin embargo, el estudio tenía debilidades importantes: sólo un pequeño grupo no recibió ATT y el estudio retrospectivo estuvo limitado a un año de seguimiento, por lo que el efecto de la ATT podría haber sido sub- o sobre-estimado.

Por otra parte, en el estudio de Agrawal⁴⁹, se observó que los pacientes con valores más altos de QuantiFERON-TB Gold In-Tube test QFT ($> 1,5$) tenían más probabilidades de éxito con ATT, mientras que los agentes inmunosupresores ahorradores de esteroides reducían las posibilidades de éxito, aunque sin poder descartar que este efecto refleje en realidad la gravedad subyacente intrínseca de la enfermedad (sesgo del estudio).

Seguimiento

Los pacientes deben ser revisados al final de la fase de inicio (dos meses) y al final del tratamiento (6-9 meses) y la revisión debe incluir⁵⁰:

1. Lesiones evidentes de TB (p. ej., granuloma conjuntival o corioideo), en busca de indicaciones de reducción de la lesión con atrofia progresiva y movilización de pigmentos.
2. Cualquier uveítis compatible con TB (pruebas TST o IGRA positivas) pero sin lesión ocular evidente de TB y sin evidencia de enfermedad sistémica, signos de reducción en la respuesta inflamatoria y/o facilidad de titulación de fármacos antiinflamatorios (p. ej., corticosteroides):

- Se ha demostrado que los pacientes con uveítis idiopática y prueba IGRA positiva reaccionan favorablemente al ATT, mejorando la inflamación ocular.

- Trabajos anteriores⁵¹ han demostrado la resolución de la inflamación después del ATT en aproximadamente el 70 % de los pacientes, un cambio en la naturaleza de su inflamación en el 18 % y ningún beneficio en el 11 %.

- En la coroiditis tipo serpiginosa, la ATT reduce significativamente las recurrencias. Las lesiones responden a ATT combinada con esteroides, generalmente respetando la fóvea y con buena agudeza visual final.

3. En cualquier caso, debe tenerse en cuenta que la respuesta al tratamiento de la TB puede estar enmascarada por tratamiento antiinflamatorio, el curso natural de esta enfermedad ocular puede ser indolente o caracterizarse por un curso alternante de exacerbación-remisión.

Además de las revisiones obligatorias y antes mencionadas a los dos meses del inicio del ATT y al final del tratamiento, los pacientes también deben ser evaluados cada dos o tres meses para detectar:

- Mantenimiento del control inflamatorio-remisión
- Ausencia de dependencia de corticosteroides
- Reducción de la tasa de reagudización o recurrencia de la enfermedad (menor severidad, periodos libres de enfermedad más prolongados).
- Gravedad de la enfermedad: amenazas para la visión central, progresión de la enfermedad, estado inmunológico del paciente (inmunocompetente/inmunosuprimidos) o posibilidad enmascaramiento por otra enfermedad infecciosa o neoplasia.

Por último, debe tenerse presente que la **neuropatía óptica tóxica** asociada a fármacos es una condición rara pero que amenaza la visión. Los hallazgos del examen incluyen una disminución variable de la visión, reflejos pupilares y función de los músculos extraoculares normales, y fundoscopia normal, aunque se pueden encontrar discos ópticos inflamados en la etapa aguda de la neuropatía óptica. Se ha demostrado⁵² que el etambutol causa toxicidad ocular a dosis estándar (> 15 mg/kg/día), por lo que el reconocimiento temprano de los síntomas oculares es una prioridad para evitar el retraso innecesario en el diagnóstico y la pérdida visual irreversible.

Manejo de las secuelas

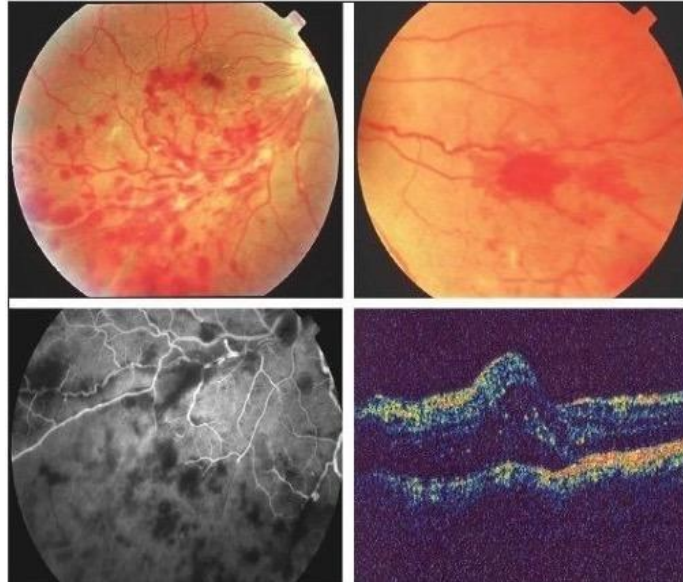
La afectación venosa de la TRV suele provocar periflebitis y hemorragias exudativas. Además, su carácter frecuentemente oclusivo, ocasiona isquemia retiniana y una habitual respuesta en forma de neovascularización retiniana. Dependiendo de su evolución inflamatoria y hemorrágica, la TRV puede provocar desprendimientos de retina, áreas de infarto retiniano, vitritis refractaria, afectación del nervio óptico (neurorretinitis) y edema de mácula, todos ellos potenciales responsables de una pérdida parcial o total de la visión.

La neovascularización retiniana, suele requerir fotocoagulación retiniana dispersa o sectorial periférica para las áreas isquémicas previamente delimitadas por angiografía. La neovascularización del disco óptico generalmente indica una isquemia más generalizada y requiere fotocoagulación panretiniana. Sin embargo, la fotocoagulación está contraindicada en presencia de vasculitis activa, pues es probable que provoque la liberación de más factores angiogénicos, agravantes de la neovascularización.

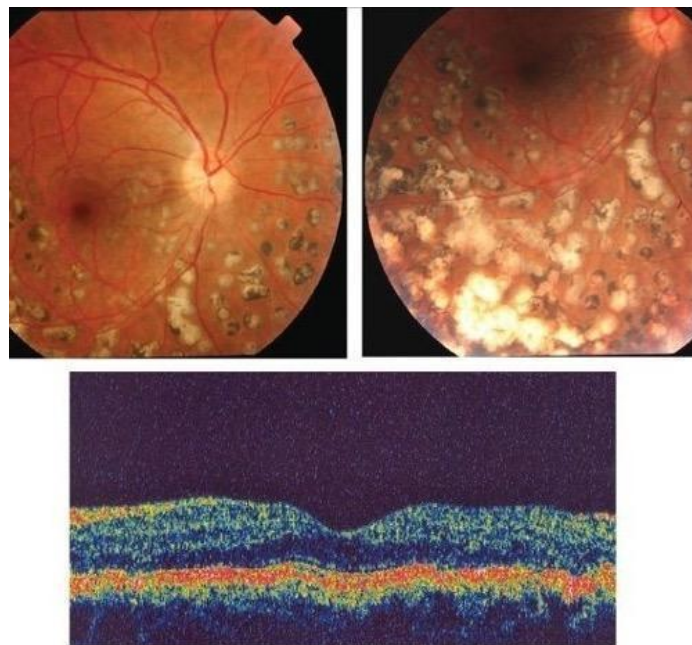
Por su parte, la vitrectomía está indicada en la vasculitis tuberculosa u otra vasculitis oclusiva por retinitis visualmente significativa, tracción de membrana o hemorragia vitreomacular que no se aclara o vitritis persistente a pesar del tratamiento.

En el caso del edema macular, el enfoque terapéutico depende de si es o no traccional. En el primer caso es de indicación la vitrectomía previo estudio con OCT. En ausencia de tracción, el tratamiento inicial suele generalmente ser local, posiblemente en combinación con inhibidores de la acetazolamida sistémicos. También estaría indicado para el tratamiento de las recidivas de edema macular en pacientes que no precisan, que no toleran o que son refractarios al tratamiento sistémico. Las distintas opciones terapéuticas locales incluyen: tratamientos anti-inflamatorios, fármacos anti-VEGF e inmunosupresores y, en caso de refractariedad, se replantearía la necesidad de vitrectomía⁵³.

Figuras 18-A y 18-B. Imágenes previas y posteriores al tratamiento de un caso de RV presuntamente tuberculosa. De: Abu El-Asrar AM, Herbert CP, Tabbara KF. Differential diagnosis of retinal vasculitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009 Oct;16(4):202-18



a) Fotografías del fondo del ojo derecho de un hombre de 25 años con prueba cutánea de la tuberculina muy positiva que muestra vaina perivenosa con hemorragias intrarretinianas (arriba a la izquierda) y neovasos nasales a la cabeza del nervio óptico (arriba a la derecha) Angiografía con fluoresceína que muestra falta de perfusión retiniana (abajo izquierda) Tomografía de coherencia óptica que muestra edema macular (abajo a la derecha)



(b) Fotografías de fondo de ojo después del tratamiento con esteroides sistémicos, terapia antituberculosa adecuada y fotocoagulación con láser disperso (arriba a la izquierda y derecha) que muestran la resolución de las hemorragias perivenosas e intrarretinianas y la involución de los neovasos La tomografía de coherencia óptica muestra la anatomía normal de la mácula (abajo)

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La globalización y el fenómeno migratorio multiplican las posibilidades de identificar en los países desarrollados enfermedades que son endémicas de áreas geográficas alejadas. La TB no es una excepción y por lo tanto tampoco lo son ninguna de sus manifestaciones extrapulmonares, incluida la OTB.

Sin embargo, y a diferencia de otras enfermedades de más fácil identificación, la OTB se enfrenta a un enorme reto diagnóstico y terapéutico debido a múltiples causas. Entre ellas, destacan la falta de sospecha clínica (pensar en la enfermedad), su carácter paucibacilar y con ello la extrema dificultad para identificar el bacilo en muestras de tejido, la variedad de sus presentaciones fenotípicas y su relación con la endemicidad, la baja rentabilidad diagnóstica de muchas de las pruebas complementarias, la complejidad de su diagnóstico diferencial con otras uveítis no tuberculosas y la ausencia de consensos sobre la mejor estrategia en cada caso.

Resultando por tanto necesaria una adecuada actualización, los grupos de trabajo del Standardization Uveitis Nomenclature (SUN) y del Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) han publicado recientemente trabajos de consenso sobre la nomenclatura, clasificación, criterios diagnósticos y tratamiento de la OTB. En este contexto, el presente trabajo expone las líneas principales de estos consensos a partir de una revisión bibliográfica exhaustiva así como una serie de cuatro casos clínicos de RV presuntamente tuberculosa en nuestro medio. El manejo de estos casos clínicos debe ser evaluado adecuadamente de forma que se puedan analizar y discutir las estrategias seguidas y cotejarlas con las consensuadas por los grupos de trabajo antes mencionados.

HIPÓTESIS

Se presentan cuatro pacientes con vasculitis retiniana oclusiva que siguen un patrón similar, con estigmas potenciales de vasculitis tuberculosa, y a quienes serían aplicables los criterios tanto diagnósticos como terapéuticos correspondientes a población no endémica. Nuestra hipótesis es que dichos casos han seguido un proceso de diagnóstico y diagnóstico diferencial acorde a los consensos más actuales del grupo SUN y una estrategia terapéutica coherente con las recomendaciones del grupo COTS. En este último contexto, se considera que la cuádruple terapia antituberculosa, siempre consensuada con especialistas en enfermedades infecciosas, reumatólogos y el propio paciente, es una buena opción terapéutica.

OBJETIVOS

1. Objetivo principal

Discutir, a partir de una revisión bibliográfica sistemática sobre OTB y TRV y de la presentación de cuatro casos clínicos de TRV en área no endémica, su manejo diagnóstico y terapéutico sobre la base de las actuales recomendaciones y consensos de los grupos SUN y COTS.

2. Objetivos secundarios

- Realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la epidemiología, etiología, fisiopatología, factores de riesgo, clínica, diagnóstico y tratamiento de la OTB y en particular de la VRT.
- Describir cuatro casos en área no endémica con RV oclusiva y estigmas de VRT.
- Discutir el manejo diagnóstico y terapéutico de los casos clínicos propuestos sobre la base de las recomendaciones y consensos de los grupos SUN y COTS.

MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo presenta una revisión bibliográfica a propósito de cuatro casos clínicos de vasculitis retiniana de etiología presuntamente tuberculosa, con una exposición que, partiendo de forma genérica de la afección tuberculosa del globo ocular, se concreta finalmente en la más específica del manejo diagnóstico y terapéutico de esta afección.

Se realiza, en primer lugar, una búsqueda de artículos recientes y publicados en revistas científicas con buen índice de impacto sobre la tuberculosis ocular, y una posterior más específica y sistemática sobre la afección retiniana, incluyendo fundamentalmente revisiones y actualizaciones sobre los distintos aspectos de la enfermedad (patogenia, presentaciones clínicas, diagnóstico y estrategias terapéuticas) que nos sirvan de base para realizar una actualización del tema y comparar los resultados con las características de nuestros casos clínicos.

Búsqueda bibliográfica

Se ha utilizado principalmente el buscador *Pubmed/MEDLINE*, seleccionándose artículos científicos publicados en revistas de alto impacto, particularmente revisiones actualizadas y series de casos, que recogen toda la información necesaria para describir detalladamente tanto la OTB como la TRV.

De esta forma, se obtuvo la siguiente ecuación de búsqueda para la base de datos de PubMed:

1.- Sobre la Tuberculosis Ocular

PUBMED. (TITLE: "Ocular" AND "Tuberculosis". TEXT AVAILABILITY:

ABSTRACT. ARTICLE TYPE: REVIEW. LANGUAGE: ENGLISH. OTHER: PUB DATA: 10 YEARS. HUMANS. MEDLINE. Res: 18

PUBMED. (TITLE: "Intraocular Tuberculosis". TEXT AVAILABILITY: ABSTRACT. ARTICLE TYPE: REVIEW. LANGUAGE: ENGLISH. OTHER: PUB DATA: 10 YEARS. HUMANS. MEDLINE. Res: 2

2. – Sobre la vasculitis retiniana tuberculosa

PUBMED. (TITLE: “Tubercular uveitis”. TEXT AVAILABILITY: ABSTRACT. ARTICLE TYPE: REVIEW. LANGUAGE: ENGLISH. OTHER: PUB DATA: 10 YEARS. HUMANS. MEDLINE. Res: 4

3. – Sobre la vasculitis retiniana tuberculosa

PUBMED. (TITLE: “Vasculitis” AND “Retinal” AND Tubercular”). TEXT AVAILABILITY: ABSTRACT. LANGUAGE: ENGLISH. OTHER: PUB DATA: 10 YEARS. Res: 10

PUBMED. (TITLE: “Vasculitis” AND “Retinal” AND “Tuberculosis”). TEXT AVAILABILITY: ABSTRACT. LANGUAGE: ENGLISH. OTHER: PUB DATA: 10 YEARS. MEDLINE. Res: 5

4.- Sobre los consensos del grupo COTS (Collaborative Ocular Tuberculosis Study)

PUBMED. (TITLE: “COTS-1” .TEXT AVAILABILITY: ABSTRACT. LANGUAGE: ENGLISH. OTHER: PUB DATA: 10 YEARS. Res: 11

5.- Sobre las clasificaciones del grupo SUN (Standardization Uveitis Nomenclature)

PUBMED. (TITLE: “STANDARDIZATION UVEITIS NOMENCLATURE” AND “CLASSIFICATION CRITERIA”. TEXT AVAILABILITY: FREE FULL TEXT. LANGUAGE: ENGLISH. OTHER: PUB DATA: 10 YEARS. Res: 27

Tras la aplicación de las ecuaciones de búsqueda en la base de datos PubMed citadas anteriormente, se obtuvo, en una primera fase de selección, 62 artículos, a los que se añadieron 12 artículos más específicos sobre aspectos puntuales epidemiológicos (reporte global de TB y TB extrapulmonar), de presentación clínica (coroiditis serpiginosa-like) o métodos diagnósticos (FFA, ICGA) de otras fuentes, completando un total inicial de 74 artículos. Durante la fase de selección, 8 artículos fueron eliminados por duplicidad y otros 9 quedaron excluidos por cumplir los criterios de exclusión, de modo que fueron evaluados para su elegibilidad un total de 57 artículos. Tras su evaluación los 57 artículos fueron aceptados e incorporados a la bibliografía del presente trabajo. (Figura 19)

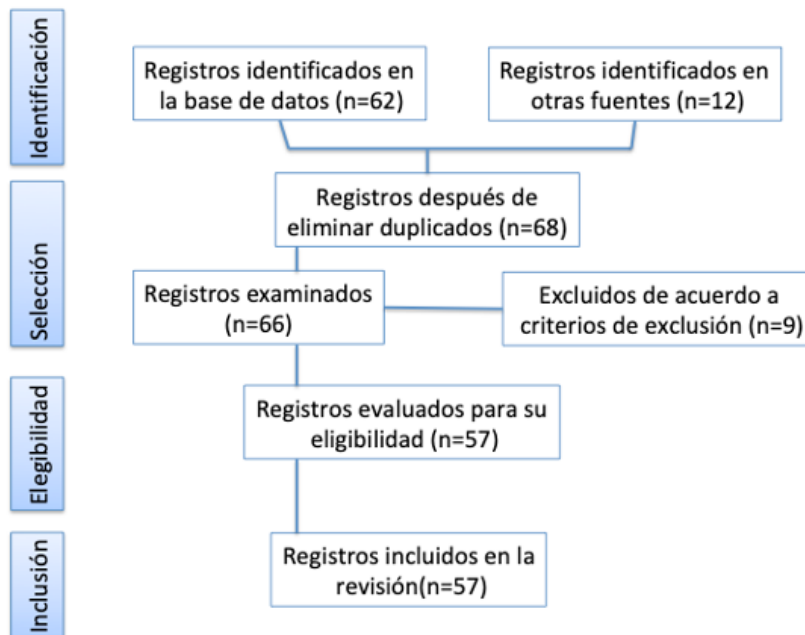


Figura 19. Diagrama de flujo del procedimiento de búsqueda y selección de los artículos científicos evaluados para la redacción del trabajo.

Consentimiento informado

Los datos clínicos y/o de imagen utilizados para la elaboración del presente trabajo fueron debidamente anonimizados y autorizados.

RESULTADOS:

Dada la naturaleza paucibacilar de la enfermedad, la amplia gama de presentaciones clínicas de uveítis y la extensión variable de la respuesta inmunomediada en el ojo, el diagnóstico de la TRV sigue siendo particularmente esquivo dentro del subconjunto de OTB. Resulta interesante observar cómo aparecen fenotipos distintos en función de la endemicidad para TB en distintas regiones geográficas y cómo responden cada uno de ellos a las distintas estrategias terapéuticas. Además, la entidad se vuelve paulatinamente más relevante a medida que la globalización y el fenómeno migratorio ocasiona importantes cambios tanto en el número como en las formas de presentación observadas en países desarrollados y no endémicos. Se trata, pues, de todo un reto diagnóstico y terapéutico en el que sólo la sospecha clínica y un examen oftalmológico muy detallado podrá orientar la terapia más adecuada y, con ello, obtener la mejor la mejor resolución para el paciente.

1.Resultados más relevantes de la búsqueda bibliográfica

1.1. Sobre el diagnóstico de TRV.

1.1.1. Signos predictivos de uveítis tuberculosa. De: Gupta A, Bansal R, Gupta V, et al.

La primera aproximación a las distintas formas de presentación de la TBU fue realizada por Gupta A, et al ⁵⁴ en 2001 en la que se analizaban casos PCR positivos en humor vítreo para TB y en la que se observaba vitritis en todos los casos, así como presencia de snowballs y snowbanks se observó (89,4%), neovascularización (57,8%), hemorragias retinianas (52,6%) y coroiditis focal (47,3%). Pero es un estudio posterior del mismo autor⁵⁵ y publicado en 2010 sobre 386 pacientes (182 con uveítis presuntamente tuberculosa), el que sienta las bases para la identificación de los signos clínicos de TBU, facilitando enormemente el diagnóstico. Se realizó en primer lugar una comparación (Chi-cuadrado de Pearson o test exacto de Fischer) entre la frecuencia de presentación de los distintos signos clínicos de uveítis entre dos grupos con uveítis con o sin presunción de origen tuberculoso (tabla 5).

Tabla 5. Distribución de los signos clínicos en pacientes con uveítis de causa presuntamente tuberculosa (grupo A) o no tuberculosa (grupo B)

Clinical signs	Group A (n=182)	Group B (n=204)	P value (Chi-Square Test)
Mutton fat KP (n 26)	13 (7.1%)	13 (6.4%)	.76
Fine KP (n 86)	33 (18.1%)	53 (26%)	.06
Broad-based PS (n 73)	58 (31.9%)	15 (7.4%)	0.0005
Filiform PS (n 85)	30 (16.5%)	55 (27%)	.01
Iris nodules (n 9)	5 (2.7%)	4 (2%)	.74 ^a
Snowball (n 127)	60 (33.7%)	67 (32.8%)	.85
Snow banking (n 32)	17 (8.3%)	15 (8.4%)	.97
Vasculitis (all; n 93)	56 (30.8%)	37 (18.1%)	.004
Vasculitis with choroiditis patch (n 15)	14 of 56 (25%)	1 of 37 (2.7%)	.004 ^a
Multifocal choroiditis (n 34)	14 (7.7%)	20 (9.8%)	.46
Serpiginous-like choroiditis (n 29)	26 (14.3%)	3 (1.5%)	0.0005
Other posterior uveitis(n 15)	3 (1.6%)	12 (5.9%)	.04 ^a
KP keratic precipitates; PS posterior synechiae ^a Fisher exact test.			

Estos datos fueron sometidos a análisis univariable (Odds Ratio) y multivariable (Odds Ratio mediante análisis de regresión logística), obteniéndose finalmente valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (PPV) y valor predictivo negativo (NPV) de cada uno de ellos (Tabla 6)

Tabla 6. Precisión diagnóstica de varios signos clínicos en la uveítis tuberculosa.

Clinical Signs	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (95% CI)	Negative Predictive Value (95% CI)	Positive Likelihood Ratio	Negative Likelihood Ratio	Posttest Probability	Overall Diagnostic Accuracy
Mutton fat keratic precipitates	7	93	50% (32 to 68)	53% (48 to 58)	1.12	0.99	50%	53%
Fine keratic precipitates	18	74	38% (28 to 49)	50% (45 to 56)	0.70	1.10	38%	47%
Broad-based posterior synechiae	32	93	79% (69 to 87)	60% (55 to 65)	4.33	0.73	79%	64%
Filiform posterior synechiae	16	73	35% (26 to 46)	49% (44 to 55)	0.61	1.14	35%	46%
Iris nodules	2	98	55% (27 to 81)	53% (48 to 58)	1.40	0.99	55%	53%
Snowballs	33	67	47% (39 to 56)	54% (47 to 59)	1.02	0.98	47%	51%
Snow banking	8	91	47% (31 to 63)	53% (48 to 58)	1.01	0.99	47%	53%
Retinal vasculitis (all)	30	82	60% (50 to 70)	57% (51 to 62)	1.69	0.84	60%	58%
Vasculitis without choroiditis (a)	25	97	93% (70 to 99)	46% (35 to 57)	9.25	0.77	93%	54%
Vasculitis with choroiditis (b)	10	99	93% (70 to 99)	57% (51 to 62)	16.80	0.90	93%	59%
Multifocal choroiditis	7	90	41% (26 to 57)	52% (47 to 57)	0.78	1.02	41%	51%
Serpiginous-like choroiditis	14	98	90% (74 to 96)	56% (51 to 61)	9.71	0.86	90%	59%
Logistic regression model	60	84	77% (70 to 83)	70% (64 to 70)	3.82	0.47	77%	73%
CI confidence interval. (a) Compared with vasculitis with choroiditis. (b) Compared with absence of vasculitis.								

El análisis de regresión multivariante concluye que la presencia de sinequias posteriores de base ancha, vasculitis retiniana (con o sin coroiditis), y SLC son los principales predictores independientes de TBU. Aunque los tres signos clínicos

fueron significativos ($p=0,0005$), el de mayor potencia predictora fue la presencia de sinequias posteriores de base ancha (Wald 46.72).

La sensibilidad y la especificidad fueron, respectivamente, del 32% y 93% para sinequias posteriores de base ancha, 25% y 97% para vasculitis retiniana con coroiditis, 10% y 99%, para vasculitis retiniana con coroiditis, 14% y 98% y para SLC. Los valores PPV y NPV fueron, respectivamente, del 79% y 60% para sinequias posteriores de base amplia, 93% y 46% para vasculitis retiniana sin coroiditis, 93% y 56% para vasculitis retiniana con coroiditis y 90% y 56% para SLC.

1.1.2. Criterios de clasificación de uveítis tuberculosa. De: grupo SUN et al. .

En la misma línea, el reciente estudio realizado en 2021 por el grupo SUN a partir de una base de datos con 1397 casos de uveítis de los cuales de 277 eran de etiología tuberculosa, utiliza un método de aprendizaje automático en el que se comparan, a partir de unos criterios clave (ANEXO 4), casos de TBU con otros 14 tipos distintos de uveítis, proponiendo los actuales criterios de clasificación de las uveítis tuberculosas⁵⁶. Estos criterios clave son:

a) La presencia de:

- Uveítis anterior con nódulos en el iris
- Coroiditis tuberculosa de tipo serpiginoso (SLC)
- Nódulo coroideo (tuberculoma).
- Vasculitis retiniana oclusiva

b) Evidencia de infección por M. Tuberculosis, refrendada por uno o más de los siguientes:

- Confirmación histológica o microbiológica
- Ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA) positivo
- Prueba cutánea de tuberculina positiva (TST)

Mediante este método, la precisión general del diagnóstico de TBU frente a otras uveítis en el conjunto de validación fue del 98,2 % (IC del 95 %: 96,5, 99,1), mientras que las tasa de clasificación errónea fue inferior al 4%.

Del estudio del grupo SUN se obtienen también una serie de resultados particularmente interesantes. La comparación de los casos con evidencia de TB sistémica y los que no (es decir, con sólo una TST o IGRA positivos para TB) permitió observar entre los primeros una mayor frecuencia de pacientes no asiáticos ($p < 0.003$) y mayor frecuencia de uveítis aguda ($p < 0.001$). Entre los casos sin evidencia de TB sistémica, se observó una mayor frecuencia de SLC ($p < 0,001$) (Anexo 6)).

Por otra parte, la comparación de los casos entre países con alta y baja incidencia de TB mostró en el primer grupo una mayor proporción de casos con SLC ($p < 0.001$), y en el segundo una mayor proporción de casos con vasculitis retiniana ($p < 0.001$) y grados más altos de inflamación de la cámara anterior (precipitados queráticos, celularidad y flare, con $p = 0.01$) y del vítreo ($p > 0.001$). (Anexo 7)).

1.1.3. Revisión multinacional de 251 pacientes con vasculitis retiniana tuberculosa. De: Gunasekeran DV, Agrawal R, Agarwal A, et al.

El objetivo del estudio es describir los signos clínicos y los resultados de la TRV utilizando análisis de big data de pacientes de 25 centros internacionales que participan en el Estudio Colaborativo de Tuberculosis Ocular (COTS-1). Entre los pacientes con lesiones descritas como TRV, la mayoría tenía características de RV oclusiva (61,1 %), excepto los pacientes caucásicos en los que el 71,8 % no presentaba RV oclusiva. Estos hallazgos confirmaban los expuestos por Kumar et al¹⁹ en el que se cifraba la incidencia de la oclusión vascular inflamatoria en más del 70% de los pacientes asiáticos y en menos del 30% de la población de raza blanca, todo ello debido, según el autor, a una falta de perfusión capilar periférica y de neovascularización extrarretiniana (ENV) más común en el fenotipo asiático.

El fracaso del tratamiento se observó en 14,3 % de los casos y fue menos frecuente en los pacientes que recibieron ATT (13,6%) frente a los que no recibieron ATT (21,7%), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,29$). Este fracaso se observó en 5 pacientes con uveítis posterior (4,13 %) en comparación con 28 pacientes con panuveítis (26,16 %; $P < 0,001$). El uso de ATT pareció conferir beneficios en pacientes con TRV y RV oclusiva ($p = 0,09$) en comparación con aquellos sin RV oclusivo ($p = 0,31$) aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

1.1.4. Predictores clínicos de vasculitis retiniana tuberculosa. De: Kaza, H., Tyagi, M., Pathengay, A., et al.

Pero quizá los resultados más interesantes sobre la utilidad diagnóstica de signos clínicos característicos en la TRV se obtienen a partir del reciente estudio de **Kaza H**⁵⁷ et al sobre predictores clínicos realizado en áreas de alta endemicidad como la India. En dicho estudio, diseñado específicamente para identificar signos vasculares retinianos que pudieran ser predictivos de TRV, se realizó un estudio comparativo de la incidencia de distintos signos inflamatorios oculares (reacción de la cámara anterior $\geq 2+$, sinequias posteriores de base amplia, sinequias anteriores periféricas, vitritis grado $\geq 2+$, exudados en algodón, vasculitis retiniana activa, lesiones subvasculares y tortuosidad vascular focal) y sistémicos (TST, IGRA, CRX) entre dos grupos muy bien perfilados. Se estableció un grupo A con casos diagnosticados de TRV (vasculitis retiniana y/o TST/IGRA positivo y/o CRX positiva más exclusión de causas no TB) y un grupo B con casos diagnosticados de vasculitis retiniana no tuberculosa en el que, además, se exigía TST negativa documentada, no haber estado en contacto con TB y no haber recibido ATT previo.

En el estudio, los autores tratan de establecer una definición lo más precisa posible sobre los tres tipos de lesiones que van a resultar, a la postre, los más valiosos del estudio. De un lado, las lesiones subvasculares (Figura 20A) se definieron como la presencia de lesiones de coriorretinitis activas o curadas subyacentes a los vasos sanguíneos ya sea en el mismo cuadrante o en un cuadrante diferente de donde se presentaba la vasculitis retiniana; de otro, la

tortuosidad vascular focal (FVT) (Figura 20A) se definió como la tortuosidad localizada de las venas retinianas asociadas con exudados perivasculares cicatrizados o activos pero lejos de las áreas de falta de perfusión capilar; y, por último, la vasculitis oclusiva (Figura 20B y 21) fue definida como la presencia de falta de perfusión capilar en el área de drenaje del vaso afectado, anotado en FFA.

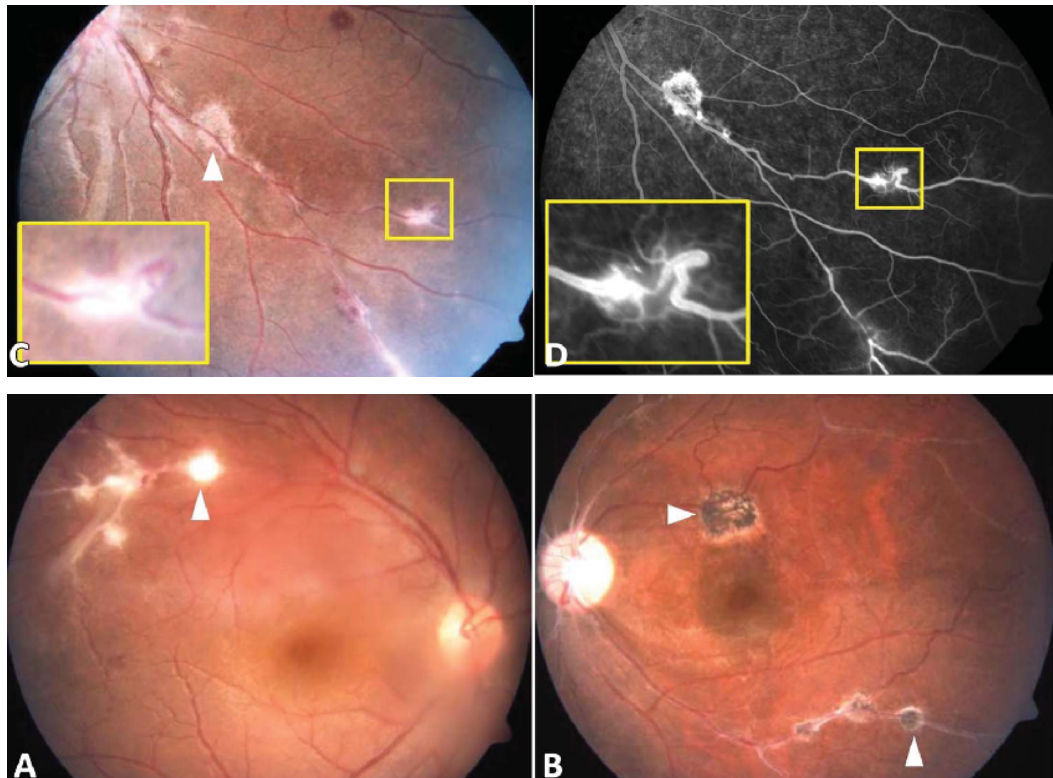


Figura 20A. Vasculitis retiniana tuberculosa. A: Envainamiento y hemorragia retiniana. B: focos de coroiditis focal cicatricial. C y D. Oclusión y tortuosidad. De: Kaza, H., Tyagi, M., Pathengay, A., & Basu, S. (2021). Clinical predictors of tubercular retinal vasculitis in a high-endemic country. *Retina*, 41(2)

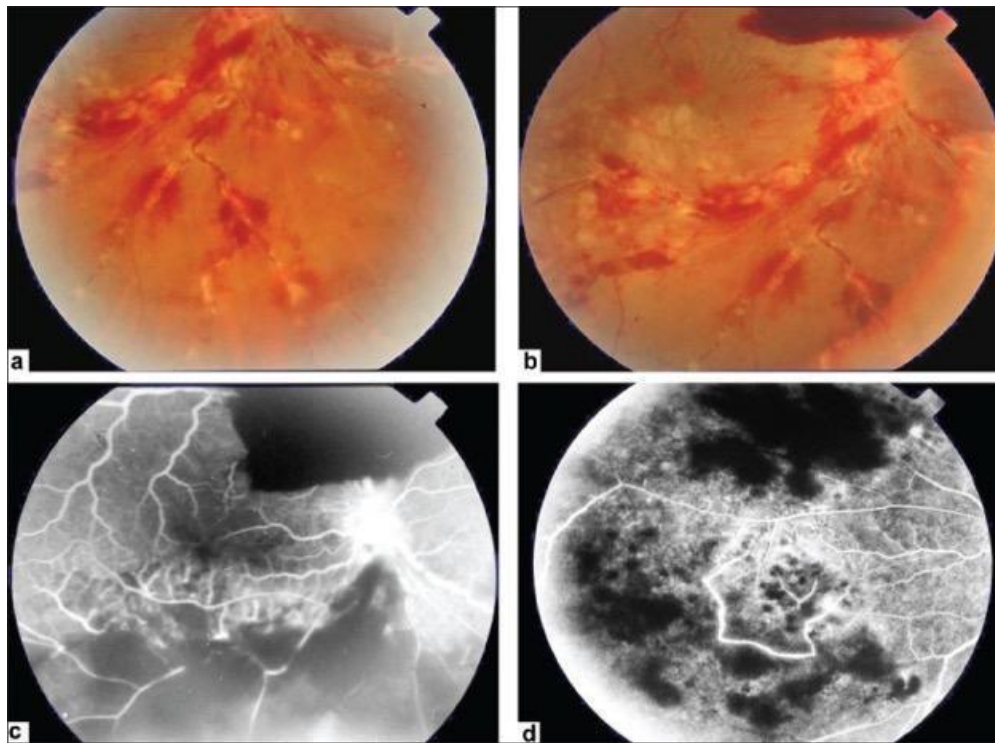


Figura 20-B. (a y b) Fotografía de fondo de ojo derecho de un hombre de 28 años con prueba cutánea de tuberculina muy positiva que demuestra un revestimiento perivascular grueso; con hemorragias intrarretinianas y hemorragia prerretiniana por encima de la cabeza del nervio óptico (c y d) Angiografía con fluoresceína que muestra fuga de las venas de la retina y neovasos en la cabeza del nervio óptico y ausencia de perfusión retiniana. Tomado de: Abu El-Asrar AM, Herbert CP, Tabbara KF. Differential diagnosis of retinal vasculitis. Middle East Afr J Ophthalmol. 2009 Oct;16(4):202-18.



Figura 21. Fotografía del fondo de ojo de un hombre de 27 años con prueba cutánea de la tuberculina muy positiva que muestra vasos blancos de la retina esclerosados en la periferia y neovasos. Angiograma con fluoresceína del fondo de ojo que muestra falta de perfusión capilar periférica y fuga de los neovasos. Tomado de: Abu El-Asrar AM, Herbert CP, Tabbara KF. Differential diagnosis of retinal vasculitis. Middle East Afr J Ophthalmol. 2009 Oct;16(4):202-18.

Si bien existía una clara y lógica diferencia entre ambos grupos respecto a positividad de TST o QFT, ambos grupos tenían una incidencia de CRX/CT similar,

circunstancia debida probablemente a que la sarcoidosis fue la etiológica más común diagnóstico de vasculitis retiniana en el Grupo B.

La reacción significativa en cámara anterior ($\geq 2+$) aparecía únicamente en una minoría (6% en el Grupo A y 12% en el Grupo B), sin diferencia significativa entre ellos. Tampoco en el caso de la presencia de vitritis ($\geq$ Grado 2) o de exudados en bolas de algodón (*cotton wood*) hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Sin embargo, sí se observó una diferencia significativa entre el grupo A y el Grupo B en los tres signos oculares asociados a la vasculatura de la retina: la presencia de lesiones subvasculares ($p < 0,0001$), FVT ($p < 0,0001$) y vasculitis oclusiva ($p = 0,002$).

El análisis de regresión univariante reveló que la presencia de lesiones subvasculares activas o curadas, FVT y vasculitis oclusivas, apuntaban a la etiología tuberculosa de la vasculitis retiniana (tabla 7).

Tabla 7 . Análisis de regresión logística univariante de tres signos clínicos específicos de predicción diagnóstica etiológica en TRV. From: Kaza, H. Et a (2021) Clinical Predictors of tubercular retinal tuberculosis in a high-endemic country. *Retina*, 41(2),438-444.

Clinical Features	B	SEr	p	Odds Ratio	95% CI Odds Ratio (lower)	95% CI Odds Ratio (upper)
Subvascular lesions	2.06	0.38	<0.0001	7.82	3.71	16.47
Focal vascular tortuosity	2.68	0.45	<0.0001	14.52	5.99	35.16
Occlusive vasculitis	1.02	0.33	0.002	2.78	1.46	5.29

El cociente de probabilidad no ajustado (Odds Ratio) más alto fue para FVT (14,52 con intervalos de confianza del 95 % 5.99–35.16) y el más bajo para vasculitis oclusiva (2,78 [intervalo de confianza del 95 %: 1,46–5,29]).

Por su parte, el análisis de regresión logística multivariante (tabla 9), concluía, de una parte, que los tres signos clínicos eran predictores independientes de TRV y, de otra, que la presencia de FVT mostraba el cociente de probabilidad más alto (8,8 [intervalo de confianza del 95 % 3,44–22,53]).

Tabla 8. Análisis de Regresión Logística Multivariante de tres signos clínicos específicos predictivos de etiología tuberculosa en la vasculitis retiniana. From: Kaza, H. Et a (2021) Clinical Predictors of tubercular retinal tuberculosis in a high-endemic country. *Retina*, 41(2),438-444.

Clinical Features	B	SEr	p	Odds Ratio	95% CI Odds Ratio (lower)	95% CI Odds Ratio (upper)
Subvascular lesions	1.43	0.44	0.001	4.17	1.75	9.93
Focal vascular tortuosity	2.18	0.48	<0.0001	8.8	3.44	22.53
Occlusive vasculitis	0.95	0.41	0.021	2.59	1.15	5.81

La sensibilidad y la especificidad para las lesiones subvasculares, FVT y vasculitis oclusiva fueron 62,6% y 82,3%, 63,2% y 89,3%, y 71,9% y 52,1%, respectivamente, y sus valores predictivos positivos y negativos fueron 83,8% y 60,2%, 89,8% y 62,1%, y 66,9% y 57,8%, respectivamente (tabla 10).

Los cocientes de verosimilitud (likelihood ratio, LR) positivos eran muy superiores a uno para las lesiones subvasculares (3,6) y FVT (5,9) pero sólo del 1,5 para vasculitis oclusiva. Los cocientes de verosimilitud negativos fueron, sin embargo, inferiores a uno para los tres signos. Finalmente, las lesiones subvasculares y FVT aumentaron la probabilidad posterior a la prueba de TRV del 57,1% al 83,8% y 8 al 9,9%, respectivamente, mientras que la presencia de vasculitis oclusiva lo aumentó a sólo el 67%.

Tabla 9. Utilidad diagnóstica de signos clínicos específicos de vasculitis retiniana tuberculosa (de: Kaza et al. Clinical Predictors of Tubercular Retinal Vasculitis in an High-Endemic Country).

Clinical features	Sensitivity %	Specificity %	PPV(%) and 95% CI	NPV (%) and 95% CI	Positive Likelihood Ratio	Negative Likelihood Ratio	Pre-test probability	Pos-test probability
Subvascular lesions (healed or active)	62.6	82.4	83.8 (73.4-91.39)	60.2 (73.4-91.3)	3.6	0.5	57.1	83.8
Focal vascular tortuosity	63.3	89.4	89.9 (80.2-95.8)	62.1 (51.6-71.9)	5.9	0.4	57.1	89.9
Oclussive vasculitis	71.9	52.1	67 (57-75.9)	57.8 (44.8-70.1)	1.5	0.5	57.1	67
CI, confidence interval; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.								

1.2. Sobre el tratamiento en TRV.

1.2.1. Guía para el inicio de terapia antituberculosa en uveítis anterior, uveítis intermedia, panuveítis, y vasculitis retiniana. De: Agrawal R, Testi I, Bodaghi B, et al. . Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS).

A partir del fenotipo clínico, y en combinación con los resultados de las pruebas inmunológicas y radiológicas (Figura 22), el grupo COTS-1 establece un consenso para el inicio de ATT⁴⁶.

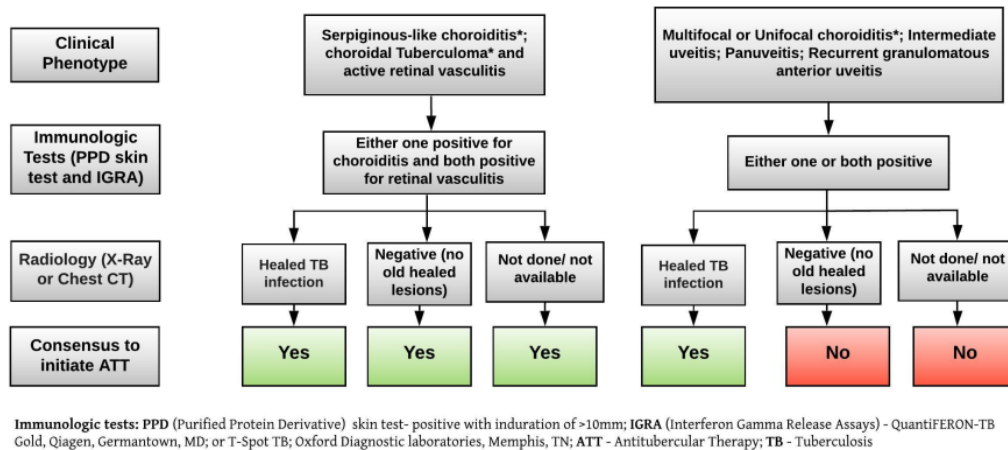


Fig. 22. Algoritmo de consenso sobre inicio de ATT en la OTB. COTS-1 Study Group. De: Agrawal R et al. COTS-1 Study Group. Guidelines on the Management of Tubercular Uveitis-Report 2: Guidelines for Initiating Antitubercular Therapy in Anterior Uveitis, Intermediate Uveitis, Panuveitis, and Retinal Vasculitis. *Ophthalmology*. 2021

Se observa que, para los tres patrones fenotípicos más frecuentes (SLC, tuberculoma coroideo y vasculitis retiniana activa), un PPD o un IGRA positivo en el caso de la coroiditis, o bien la combinación de PPD e IGRA positivos en el caso de la vasculitis retiniana, se establece un consenso de inicio de ATT, independientemente de los resultados aportados por la CRX.

Diferente es el caso de aquellas presentaciones más infrecuentes, como la coroiditis uni o multifocal, la uveítis intermedia, la panuveítis y la uveítis anterior granulomatosa recurrente. En estos casos, aun requiriendo la positividad de PPD y/o IGRA, es la CRX la que nos orienta definitivamente hacia un consenso positivo sobre el inicio de ATT en el caso de observar imágenes compatibles con una TB curada y un consenso negativo en los casos de no observarse lesiones antiguas curadas o bien no disponer de la prueba radiológica.

En el caso específico de la vasculitis retiniana (tabla 10), la actividad y el endemismo son factores determinantes para el consenso. Tal y como se observa en la tabla 5, el consenso del grupo COTS para el inicio de ATT es firme (rango intercuartil IQR=0) sólo en el caso de TRV activa y su presencia en áreas endémicas, especialmente en aquellos casos apoyados por TST (PPD) y/o IGRA y

CRX/CT positivas. El consenso sobre el inicio de ATT en TRV activa en áreas no endémicas es débil y siempre apoyado en la positividad de todas las pruebas.

Tabla 10. Recomendaciones del grupo COTS (Collaborative Ocular Tuberculosis Study) para el inicio de ATT en pacientes con TRV. De: Agrawal R, et al. COTS-1. Guidelines on the Management of Tubercular Uveitis-Report 2: Guidelines for Initiating Antitubercular Therapy in Anterior Uveitis, Intermediate Uveitis, Panuveitis, and Retinal Vasculitis. *Ophthalmology*. 2021

**COTS CON color-coded algorithm for initiation of ATT
in patients with Tubercular Retinal Vasculitis**

Scenario	Tests			RETINAL VASCULITIS			
				ACTIVE		INACTIVE	
	PPD	IGRA	Radiology	Endemic	Non endemic	Endemic	Non endemic
1	+	+	+	▲	●	●	
2	+	+	-	●	⊖		
3	+	+	0	●			
4	+	-	+	★	⊖		
5	+	0	+	▲	⊖		
6	-	+	+	★	⊖		
7	0	+	+	★	⊖		

▲ Median = 5, IQR = 0 (Absolute consensus)

★ Median = 5, IQR = 1 (Moderate consensus)

● Median = 5, IQR = 2 (Weak consensus)

⊖ Median = 5, IQR = 3 (Very weak consensus)

+ : Positive

- : Negative

⊖ : Not done / Not available

1.2 CASOS CLÍNICOS

A continuación se presentan para su análisis y discusión, cuatro casos clínicos de pacientes con VRT oclusiva en los que, o bien hubo un error diagnóstico inicial o bien el curso crónico ha supuesto un reto terapéutico.

CASO CLÍNICO N° 1:

Motivo de consulta: mujer de 19 años derivada desde Atención Primaria por visión borrosa de tres días de evolución en ojo derecho (OD) y empeoramiento hasta pérdida de visión en hemicampo nasal. Asocia dolor ocular que mejora a la presión de la órbita y progresa a cefalea. No presenta fiebre ni otros síntomas sistémicos salvo pérdida de peso en los últimos meses y náuseas diarias.

Antecedentes personales: procedente de Valencia. Tóxicos: 20 cig/d, marihuana. Sd. ovario poliquístico. Dos hermanos con enfermedad neurológica y madre con TBC pulmonar tratada con pauta completa hace 7 años.

Exploración física inicial: alteración macroscópica dudosa, con pupila OD algo menos reactiva. AV: OD 0.3/ OI 1. La CVFT (campimetría por confrontación) mostró defecto del campo visual (CV) nasal en OD. La motilidad ocular intrínseca (MOI) era normal. Presentaba defecto pupilar aferente (DPAR) en OD y edema de papila en OD en la funduscopia (FO).

Diagnóstico y manejo inicial: edema de papila derecho doloroso a estudio con disminución de la AV. Se ingresa en Neurología y se realizan las pertinentes pruebas complementarias. La analítica era normal salvo una leve leucocitosis y las pruebas de imagen (CRX, RNM cerebral y CT orbitaria) fueron normales.

Descartadas masas intracraneales, se realizó punción lumbar (PL) que resultó normal y una extensión de la analítica con determinación de vitaminas (ác. fólico y B12), TSH, serología de LUES, VIH y ANA que fueron normales.

Tras la PL, se administró megadosis de corticoides (*Solumoderin*) 1g/24h i.v durante 3 días. La mejoría clínica respaldó el diagnóstico de probable **papilitis**

unilateral idiopática en OD, solicitándose biomicroscopía (BMC), AntiNMO (*autoanticuerpos de Neuromielitis óptica*), RMN medular (*descartar neuromielitis*) y potenciales evocados somatosensoriales (PESS) con resultado normal.

Evolución: la paciente acudió por visión de “humos” en OI. No presentaba fiebre, artritis u otros síntomas sistémicos (úlceras/aftas), alteraciones de la sensibilidad. No refería sexo de riesgo y la glucemia basal digital era normal.

La retinografía mostró **vasculitis oclusiva retiniana bilateral con importante isquemia retiniana**.

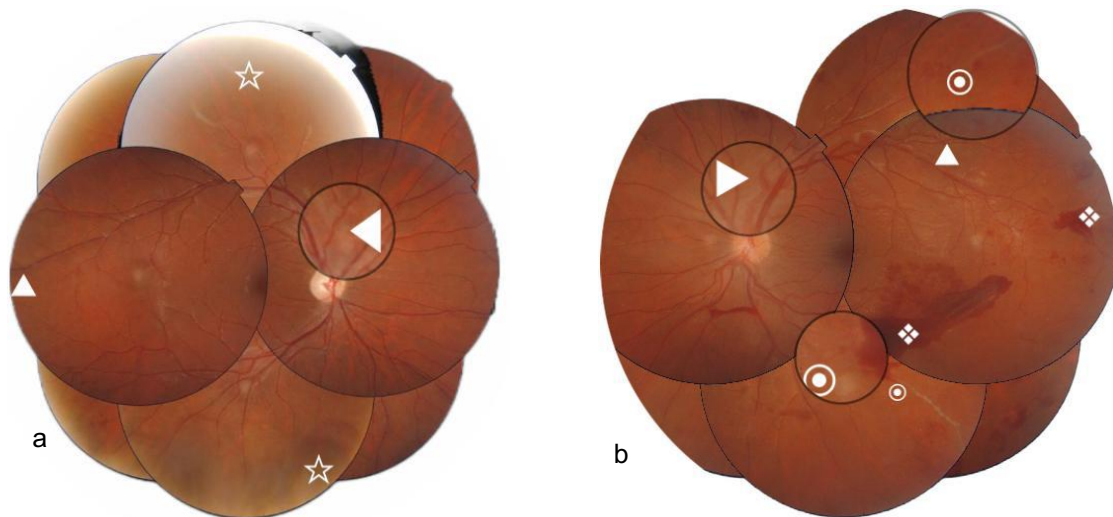


Figura 23a y 23b. Fotografías de fondo de ojo derecho (a) e izquierdo (b) tomadas en un momento durante su evolución en 2022 en las que se observa: tortuosidad vascular (►) con áreas de isquemia (☆) en ojo derecho (a); componente oclusivo (●), tortuosidad vascular (►) con áreas de hemorragia (◆) en ojo izquierdo (b).

Se realizan pruebas complementarias para diagnóstico diferencial de vasculitis retiniana:

- HLA B27 (espondiloartropatías) y B51 (Behçet) negativos.
- ECA (*Enzima convertidora de angiotensina >sarcoidosis*): negativo.
- Anti NMO (AC Ig antineuromielitis óptica): negativo.
- Quantiferon: POSITIVO
- Inmunología: ANCAS (*anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos >> vasculitis sistémicas tipo Churg-Strauss, Wegener o Panarteritis nodosa PAN*),

antifosfolípidos/anticoagulante lúpico (> *LES*, *vasculitis sistémicas*, *Sd Behçet*, *PAN*), VSG, FR, proteinograma, crioglobulinas (>>*VHC*, *VHB*, *VIH*, *Epstein-Barr*, *toxoplasmosis*, *LES*, *artritis reumatoide*, *Sd Sjögren*, *mieloma múltiple*, *linfoma no Hodgkin*) y complemento C3 y C4 (>*LES*): normales, ANA (> *LES*, *artritis reumatoide*, *esclerodermia*, *Sjögren*): positivo (78.33), Anti-DNA (>*LES*)

- Otros: GRAM: negativo, VIH, CMV, VHB, VHC negativos, VHS I IgG+, toxoplasma negativo, virus de Epstein Barr (VEB) anti-EBNA IgG+ por infección antigua, serología de sífilis negativa.

- Rx (>>*TBC*, *sarcoidosis*, *etc*): normal

- DOPPLER troncos supraaórticos (>>*Takayasu*): normal

Se realiza PFC periférica en ambos ojos (AO) y se inicia cuádruple terapia antituberculosa con rifampicina, pirazinamida, etambutol e isoniazida (Rimstar®) 3 comp/día y corticoterapia con prednisona (Dacortin) 30mg /24h.

Durante la evolución del cuadro aparecieron shunts y hemorragias, formación de neovasos en papila y envainamientos vasculares periféricos con isquemia severa. Al tratamiento se añadió (tras solicitar niveles de *Tiopurina Metiltransferasa* TPMT que resultaron normales) Imurel® (*Azatioprina –inmunosupresor, tipo FAME-fármacos modificadores de enfermedad- que se receta para el empeoramiento paradójico de estos pacientes al reducir la dosis de corticoterapia*) 2 comp/día y profilaxis para pneumocystis jirovecii (>> *profilaxis en pacientes inmunodeprimidos*) con trimetoprim/sulfametoxazol (Septrim Forte®) 3 cmp/sem.

Cumplido el tratamiento con Rimstar®, se prescribió rifampicina e isoniacida (Rifinah®). Sin embargo, refería mala tolerancia al tratamiento antiTBC (diarrea, dolor abdominal y náuseas casi diarias desde el inicio), añadiéndose ondansetrón 4 mg/12 h. A pesar de la ausencia en las revisiones de estigmas de TBC sistémica activa, se continuó apreciando estigmas claros de TBC en AO (periflebitis, hemorragias, vitritis, telangiectasias, pigmentación residual e isquemia e incluso snowballs) y recidivas de neovasos y envainamiento periférico.

Situación actual: Flebitis oclusiva bilateral TBC con mejoría de la inflamación. OI con complicación neovascular retiniana. Adherencia parcial al tratamiento ATT por mala tolerancia y PFC en AO con ampliación en OI. Actualmente refiere aumento de miodesopsias en OI y vómito diario).

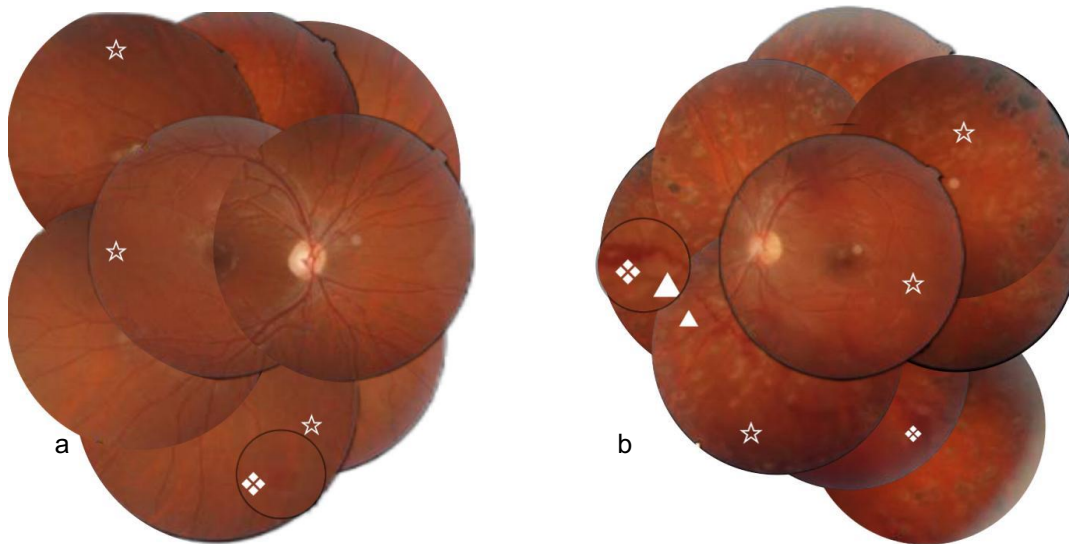


Figura 24a y 24b. Fotografías de fondo de ojo derecho (a) e izquierdo (b) tomadas en un momento durante su evolución en 2023 en las que se observa: áreas de isquemia (☆) y pequeña zona de hemorragia (❖) en ojo derecho (a); tortuosidad vascular (▶) con áreas de hemorragia (❖) y áreas de isquemia (☆) en ojo izquierdo (b).

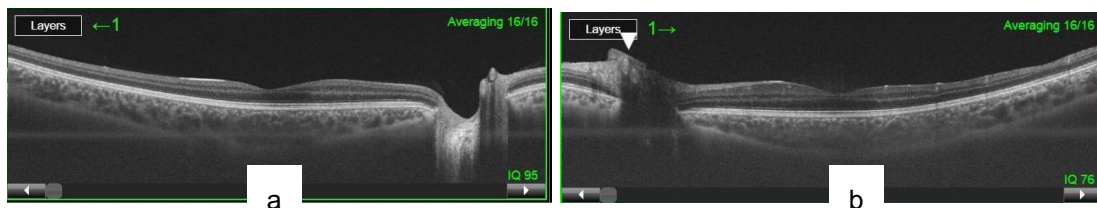


Figura 25a y 25b. Fotografías tomadas durante tomografía de coherencia óptica de ojo derecho (a) e izquierdo (b) realizada en un momento de su evolución en 2023 en las que se observa: sin alteraciones en ojo derecho (a); complicación neovascular sobre la papila (▶) en ojo izquierdo (b).

CASO CLÍNICO Nº 2

Motivo de consulta: mujer de 51 años de procedencia española. Fumadora. DLP. Sin tratamiento habitual. Refiere visión borrosa en forma de “tela” y molestias en OD (hemianopsia altitudinal en OD desde ayer).

Exploración física (EF) y pruebas complementarias iniciales: EF sistémica normal. Oftalmológicamente, se apreció AV: sc OD: 0.2/ OI: 0.8, BMC AO normal y PIO AO: 18mmHG. FOD: leve tumefacción del nervio óptico, arcadas vasculares y algunos signos de cruce sin hemorragias ni otros signos de neurorretinitis. FOI normal y OCTm normal. En la bioquímica sólo destaca PCR y VSG ligeramente aumentadas. Las pruebas serológicas para VHB, VHC, VIH, Batonella, Toxoplasma, Toxocara canis y Sífilis resultan negativas.

Se realiza TC craneal que descarta LOE.

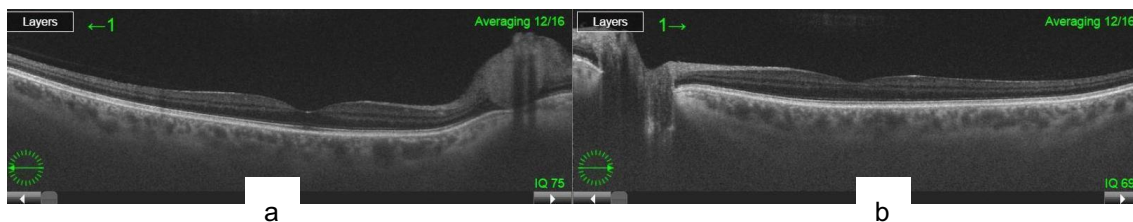


Figura 26a y 26b. Fotografías tomadas durante tomografía de coherencia óptica de ojo derecho (a) e izquierdo (b) realizada en un momento de su evolución al inicio en 2020 en las que se observa engrosamiento hiperreflectivo del calibre del nervio óptico en ojo derecho (a) y sin alteraciones significativas en ojo izquierdo (b).

Diagnóstico y manejo inicial: se diagnostica como **edema de papila leve idiopática** y se inicia tratamiento con prednisona (Dacortin®) 30mg y Metilprednisolona 1000 mg i.v.

Evolución: a pesar de objetivarse cierta mejoría, sigue viendo escotomas, aparece **hemorragia en astilla** y mínima excavación papilar en OI. Se solicitaron ANAs y FRCV (factores de riesgo cardiovascular) así como RMN cerebral para descartar patología desmielinizante o neuritis óptica, resultando todos ellos negativos.

Transcurridos 8 meses, apareció pérdida brusca de visión (hemianopsia superior) en OD. A la exploración se objetivó periflebitis (envainamiento) oclusiva en OD y

papilitis bilateral, con OCTm normal. Ante estos hallazgos, se diagnostica **vasculitis retiniana** y se solicita estudio completo de vasculitis (lisozima, antiMPO, antiPR, anticoagulante lúpico, anticardiolipinas, anti B-glicoproteína, ECA, glucosa basal, PCR, FG normal, inmunoglobulinas y serología para CMV, VHS I, toxoplasma, ANA, HLA-B51 y Quantiferon (que resultó positivo) y CRX negativa. Se inicia pauta corta de tratamiento ATT para LTBI en paciente con corticoterapia por proceso vasculítico retiniano (rifampicina e isoniacida durante 3 meses, junto con piridoxina c/3 días), con buena tolerancia, y control analítico periódicos del perfil hepático y hematológico.

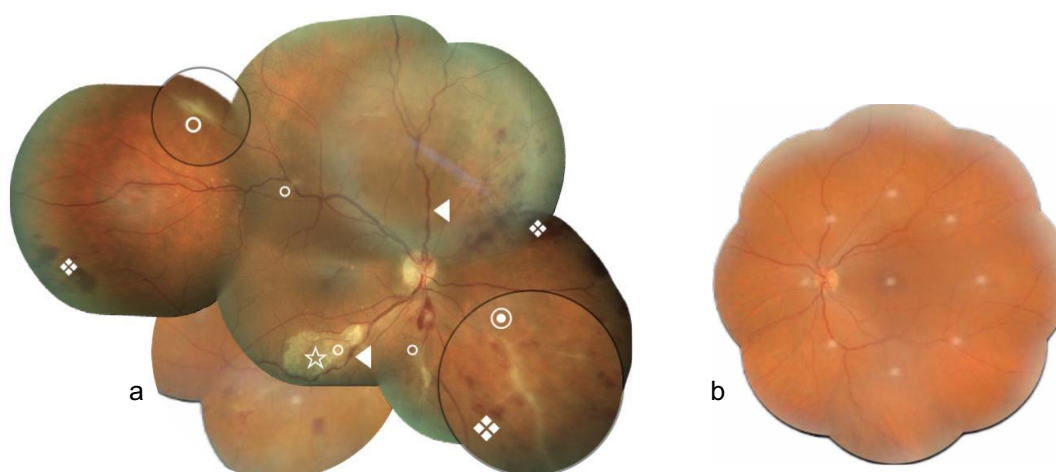


Figura 27a y 27b. Fotografías de fondo de ojo derecho (a) e izquierdo (b) tomadas en un momento durante su evolución en 2021 en las que se observa: periflebitis de vasos temporales y nasal inferior (○), con componente oclusivo (⊙) e isquemia capilar (☆) tortuosidad de vasos (▶) y zonas de hemorragia (❖) en ojo derecho (a); anatomía normal en ojo izquierdo (b).

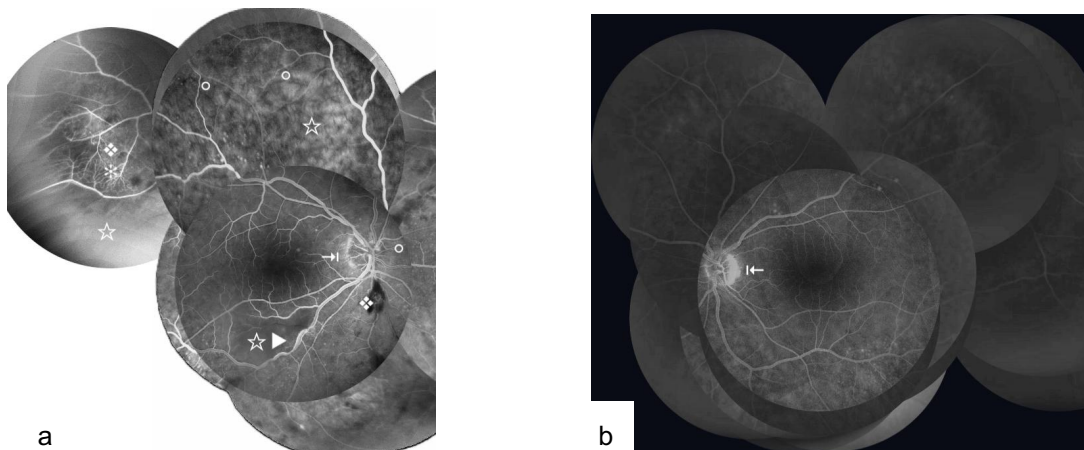


Figura 28a y 28b. Fotografías de Angiografía con fluoresceína de ojo derecho (a) e izquierdo (b) tomadas en un momento durante su evolución en 2021 en las que se observa: periflebitis de vasos temporales y nasal (°), tortuosidad de vasos (▶) y zonas de hemorragia (◆) con áreas de isquemia (☆), así como papilitis (→) en ojo derecho (a); papilitis leve (→) en ojo izquierdo (b).

A pesar del tratamiento, aparece progresión del envainamiento periférico en OD, así como hemorragias periféricas, telangiectasias y áreas de isquemia.

Cumplimentados los 2 meses de pauta cuádruple, se pasa a la fase de mantenimiento mínimo 4 meses con biterapia (isoniacida con piridoxina (300/50) 1cp/d y rifampicina 300 1cp/12h) y tras valoración de TPMT se inicia Imurel® 50 mg c/8 h. El tratamiento consigue hacer desaparecer neovasos, envainamientos y hemorragias.

Situación actual: tras empeoramiento agudo de AV en OD, se realizó láser argón en hemirretina superior y temporal, administración de Eylea® en OD posterior ampliación de la PFC junto con aumento de dosis de Imurel®.

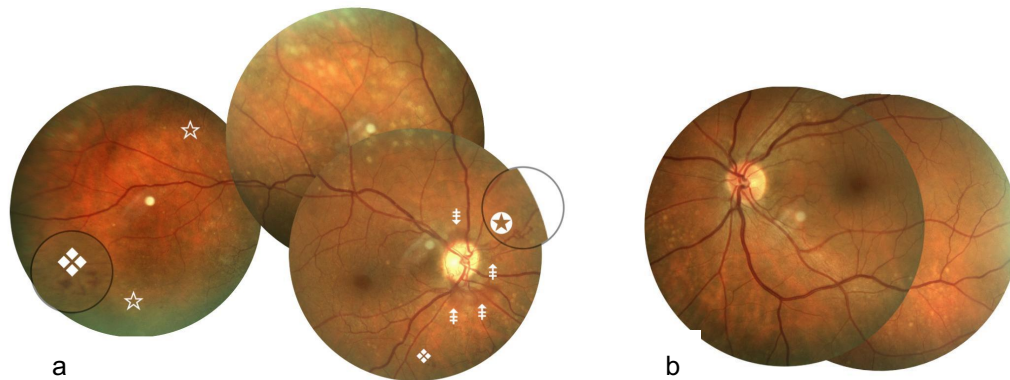


Figura 29a y 29b: Fotografías de fondo de ojo de ojo derecho (a) e izquierdo (b) tomadas en un momento durante su evolución en 2023 en las que se observa: alteración vascular focal (★), neovasos que rodean la papila (‡), zonas de hemorragia (◆) e isquemia (☆) en ojo derecho (a); anatomía normal en ojo izquierdo (b).

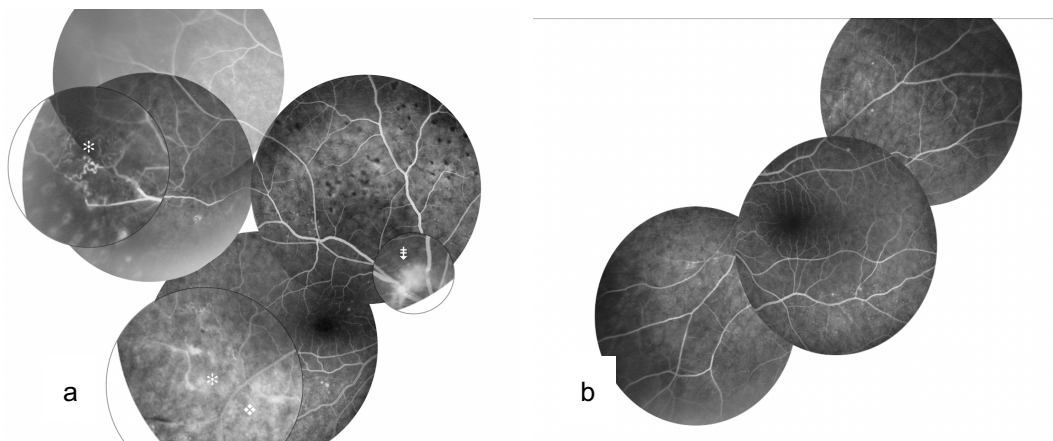


Figura 30a y 30b. Fotografías de Angiografía con fluoresceína de ojo derecho (a) e izquierdo (b) tomadas en un momento durante su evolución en 2023 en las que se observa: zonas telangiectásicas (✱) con hemorragia (◆) y neovascularización retiniana a nivel papilar (‡) en ojo derecho (a); anatomía normal en ojo izquierdo (b).

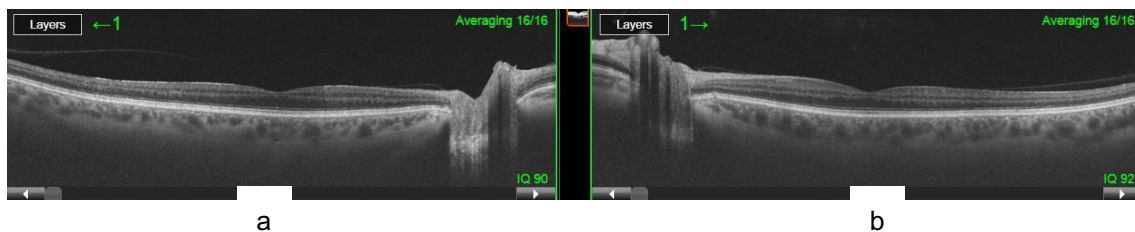


Figura 31a y 31b. Fotografías tomadas durante tomografía de coherencia óptica de ojo derecho (a) e izquierdo (b) realizada en un momento de su evolución en 2023 en las que se observa: sin alteraciones significativas en ambos ojos (a) y (b).

CASO CLÍNICO Nº 3

Motivo de consulta: mujer 59 años procedente de Valencia que acude a urgencias por pérdida de visión progresiva y molestia periocular con sensación de peso en el ojo, sobre todo en OI. DLP con atorvastatina. No HTA. No DM.

Exploración física inicial: EF sistémica normal. Oftalmológicamente: AV sc : OD 0.1 / OI 0.05, PIO: 16/16. BPA AO: córnea clara, fáquica, con restos de pigmento en cápsula anterior, no tyndall ni precipitados queráticos (PKs).

FOD: papila definida, vasculitis hemirretiniana superior con vasos envainados, edema macular, sin focos de coriorretinitis y vítreo claro.

FOI: vitritis marcada, papila definida, vasculitis en retina periférica inferior.

OCTm: edema macular (EM) bilateral.

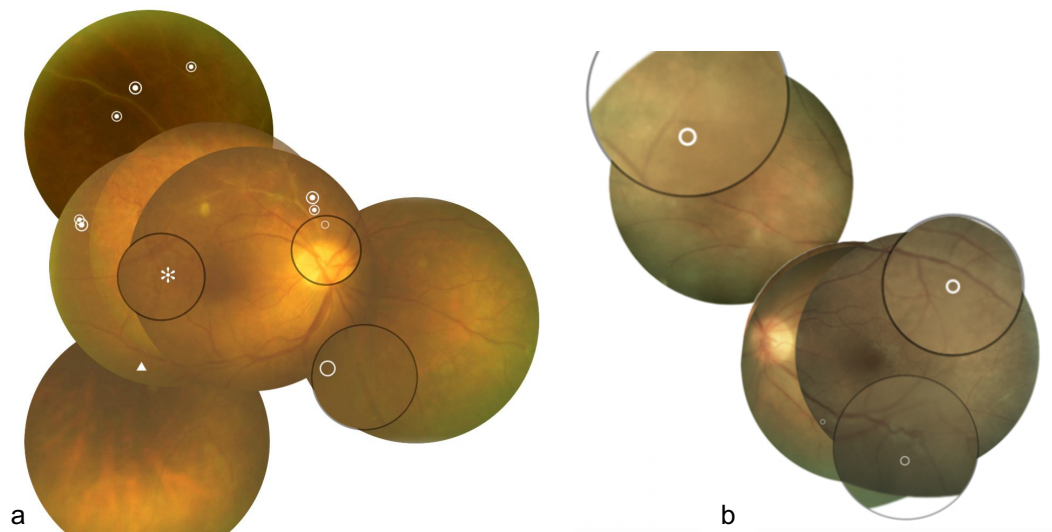


Figura 32a y 32b. Fotografías de fondo de ojo derecho (a) e izquierdo (b) tomadas en un momento durante su evolución en 2015 en las que se observa: periflebitis de vasos temporales superiores y nasal inferior (◦), con componente oclusivo (⊙), y telangiectasias (*) en ojo derecho (a); periflebitis de vasos temporales inferiores y superiores (◦) y tortuosidad vascular focal (▶) en ojo izquierdo (b).

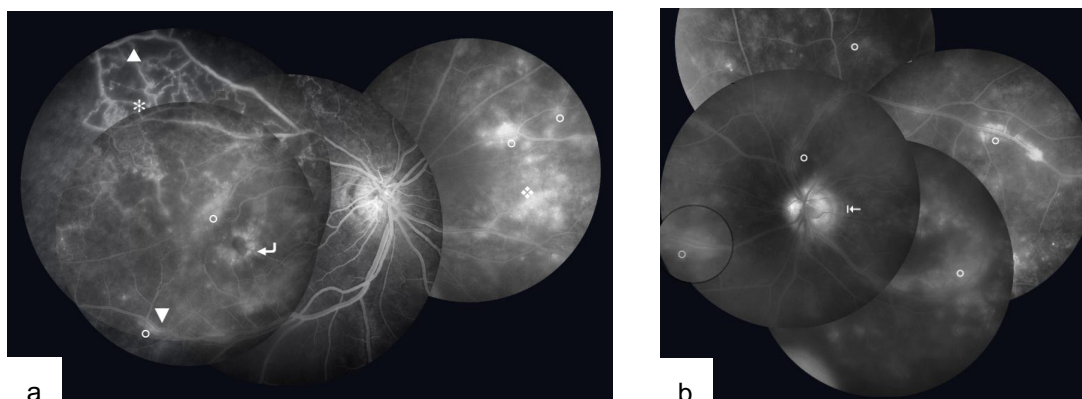


Figura 33a y 33b. Fotografías de Angiografía con fluoresceína de ojo derecho (a) e izquierdo (b) tomadas en un momento durante su evolución en 2015 en las que se observa: periflebitis de vasos temporales y nasales (◐) y edema macular (◑) (◑), tortuosidad de vasos (►) en ojo derecho (a); periflebitis de vasos temporales y nasales (◐), así como papilitis (→) en ojo izquierdo (b).

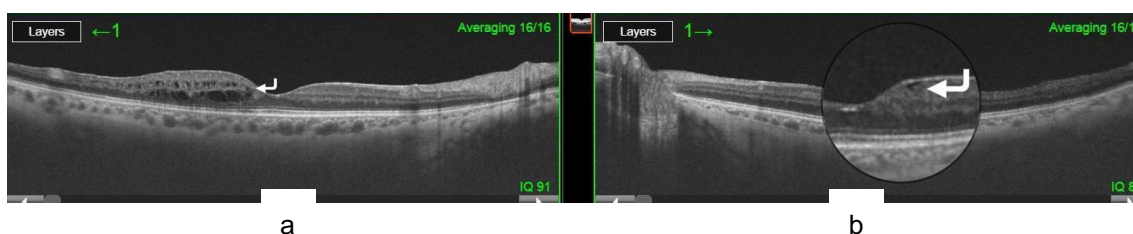


Figura 34a y 34b. Fotografías tomadas durante tomografía de coherencia óptica de ojo derecho (a) e izquierdo (b) realizada en un momento de su evolución en 2015 en las que se observa: edema macular quístico bilateral, mayor en OD que en OI (◑) en (a) y (b).

Diagnóstico y manejo inicial: vasculitis retiniana bilateral con áreas de isquemia y EM bilateral. Se inyecta Trigon Depot® en OI y se pauta Tobradex® 5 veces/día. Se solicitan pruebas para diagnóstico diferencial (D/D) de vasculitis retiniana (hemograma, bioquímica, función hepática y renal, VSG, iones, ECA, pruebas de autoinmunidad, serología de toxoplasma, sífilis y CMV, VHS I y HLA-B27), que resultan negativos. Aunque mejora la vitritis en OI, aparece un grumo vítreo central en OD y la OCTm objetiva EMQ en AO, por lo que se decide añadir Dacortin® 30, omeprazol, calcio y vitamina D (Ideos©) así como metotrexate (MTX) 10 mg/semana con nueva pauta de Ozurdex® para OD, mejorando el EM.

Evolución: dada la persistencia de vasculitis retiniana bilateral, se solicitan nuevas pruebas complementarias para D/D (HLA B27 y B51, FR, ANCA y ANA,

anticoagulante lúpico, antifosfolípidos y Mantoux positivo (2 cms, vacunada) con CRX normal.

Ante estos hallazgos, el aumento de la vitritis y la aparición en la OCTm de una membrana epirretiniana (MER) fina con pequeños quistes e indicadora de probable reactivación, se decide quimioprofilaxis TB y aumentar progresivamente MTX hasta los 20 mg/semana.

Ante la refractariedad del EM a MTX, se suspende éste y se inicia tratamiento con ciclosporina (Sandimmun®) 1 comp/12 h. junto con la administración de Ozurdex® y Aflibercept (Eylea®) intravítreos. Ante persistencia de EM se realiza capsulotomía YAG, sin complicaciones.

Considerado el caso como **vasculitis bilateral probablemente idiopática**, aparece vítreo turbio en AO, envainamiento vascular, EM en AO con afectación foveal y asociación de telangiectasias y colaterales, obligando a reintroducir MTX, subir la dosis de ciclosporina y renovar Eylea®. A pesar del tratamiento, se produce un empeoramiento bilateral de la vitritis, aparece snowball grueso y recidiva importante con EMQ y desprendimiento de neuroepitelio (DNE), pautándose de nuevo Ozurdex® y se plantea inicio de tratamiento con Infliximab (IFX) previo estudio prebiológico, vacunación antineumocócica y antigripal previas al inicio del tratamiento y reducción de dosis FAME tras inicio de éste.

Situación actual: se suspende MTX y se mantiene ciclosporina 100 mg/12 h, añadiéndose IFX (Remsima®). Se mantiene el diagnóstico de **vasculitis retiniana oclusiva bilateral de etiología presuntamente TB**, con vasculitis persistente, EMQ secundario a telangiectasias venosas en OD que mejora con Ozurdex®.

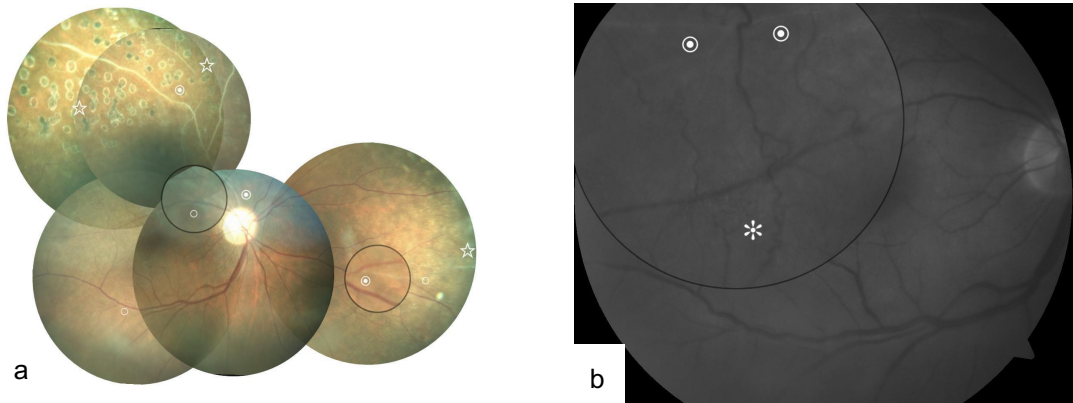


Figura 35a y 35b. Fotografía de fondo de ojo derecho (a) y autofluorescencia en ojo derecho (b) tomadas en un momento durante su evolución en 2023 en las que se observa: envainamiento (◌), con componente oclusivo (⊙) y zonas isquemia (☆) en ojo derecho (a); trayecto vascular oclusivo (⊙) y telangiectasias (*) en ojo derecho con FAF (b).

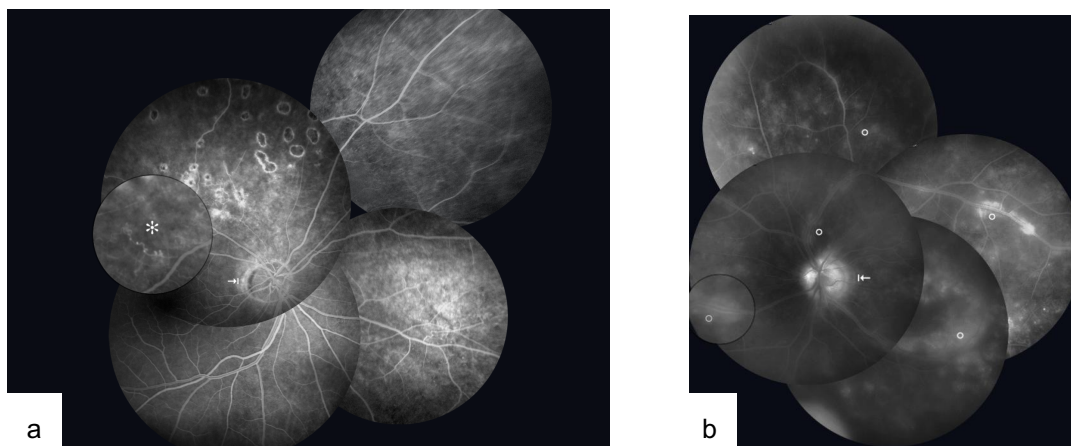


Figura 36a y 36b. Fotografías de Angiografía con fluoresceína de ojo derecho (a) e izquierdo (b) tomadas en un momento durante su evolución en 2023 en las que se observa: telangiectasias y difusión capilar (*) y papilitis (→) en ojo derecho (a); periflebitis de vasos temporales y nasales (◌), así como papilitis (→) en ojo izquierdo (b).

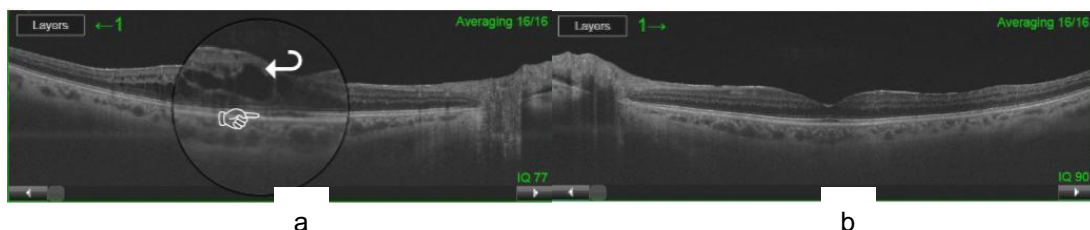


Figura 37a y 37b. Fotografías tomadas durante tomografía de coherencia óptica de ojo derecho (a) e izquierdo (b) realizada en un momento de su evolución en 2023 en las que se observa: edema macular quístico (⌵) en ojo derecho (a); sin hallazgos significativos en ojo izquierdo (b).

CASO CLÍNICO Nº 4

Motivo de consulta: varón de 43 años procedente de Marruecos que acude por visión borrosa en OI de 1 mes de evolución. Trastorno tipo TOC. Taxista. No animales domésticos Consumidor de cocaína nasal hasta hace 2 meses, no enfermedades dermatológicas ni articulares, no úlceras en boca ni genitales. No refiere prácticas sexuales de riesgo. No refiere enfermedades de interés ni tratamiento habitual.

Exploración física inicial: AV: OD 1/ OI 0.63 (0.8). FO AO papilitis con hemorragias 360º, trombosis retiniana y vasculitis segmentaria en los cuatro cuadrantes (aspecto Behçet-like).

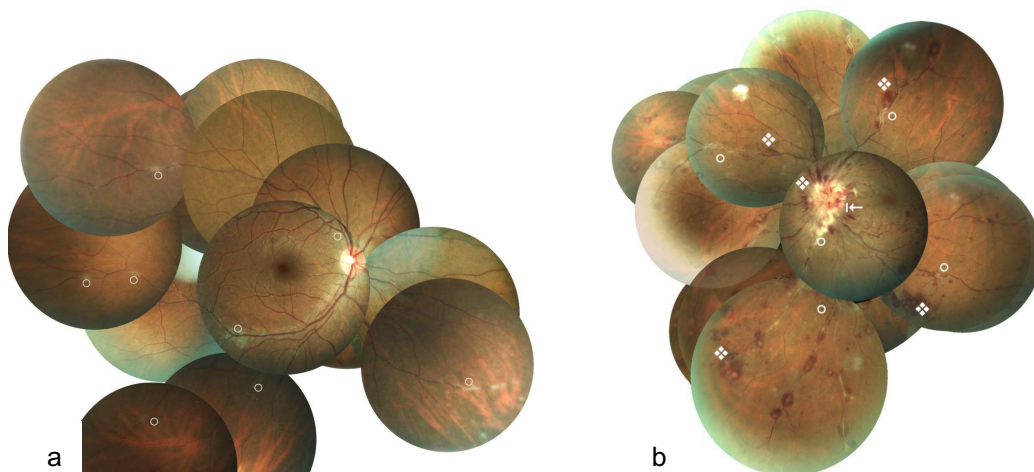


Figura 38a y 38b. Fotografías de fondo de ojo derecho (a) e izquierdo (b) tomadas en un momento durante su evolución en 2014 en las que se observa: periflebitis de vasos temporales y nasales (◊) en ojo derecho (a); periflebitis de vasos temporales y nasales (◊) zonas de hemorragia (❖) y papilitis (→) en ojo izquierdo (b).

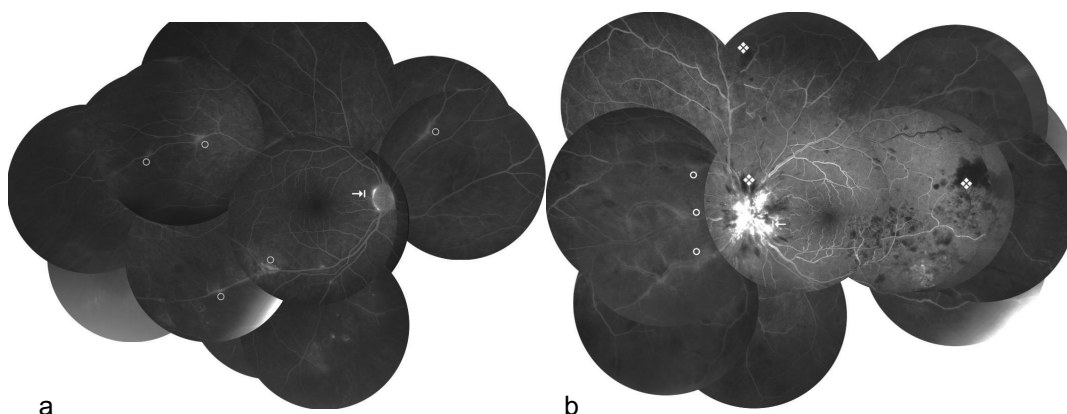


Figura 39a y 39b. Fotografías de Angiografía con fluoresceína de ojo derecho (a) e izquierdo (b) tomadas en un momento durante su evolución en 2014 en las que se observa: periflebitis de vasos temporales y nasales (°), así como papilitis (→) en ojo derecho (a); periflebitis de vasos nasales (°), zonas de hemorragia (❖) y papilitis (→) en ojo izquierdo (b).

Diagnóstico y manejo inicial: se solicitó analítica con resultado de leucocitosis con leve neutrofilia. La serología fue negativa para sífilis, toxoplasma, VIH, VHB y VHC y los HLA B27 y HLA B51 fueron negativos. No se solicitó Mantoux y el diagnóstico inicial fue de **vasculitis retiniana bilateral (sospecha de Enf. Behçet)**, pautándose Dacortin® 90 mg 3 días con pauta descendente. A pesar del tratamiento, persistían las hemorragias y la vasculitis, la papila seguía edematosa y la OCT mostraba desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP) a nivel subfoveal.

Evolución: tras un tiempo no localizado (viajes a Marruecos), se actualizó el estudio. Se trataba de un paciente con vasculitis bilateral, trombótica e isquémica desde 2014. Inicialmente se sospechó enfermedad de Behçet, pero el estudio completo sólo reportó Mantoux+ , motivo por el que recibió quimioprofilaxis TBC durante siete meses, manteniendo la estabilidad durante tres años sin tratamiento sistémico y tratándose las complicaciones neovasculares e isquémicas con PFC laser. En 2018 sufre un nuevo brote de vasculitis y hemovítreo, iniciándose tratamiento inmunosupresor con ciclosporina (Sandimmun®). Sin embargo, se constatan frecuentes errores en la toma de medicación y en el seguimiento (analíticas y citas en consulta).

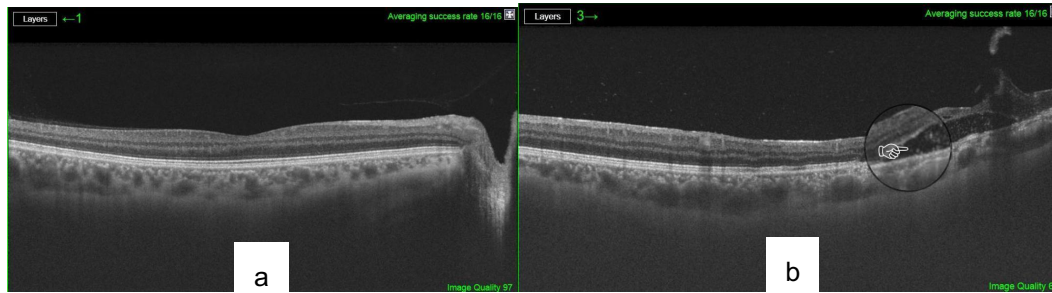


Figura 40a y 40b. Fotografías tomadas durante tomografía de coherencia óptica de ojo derecho (a) e izquierdo (b) realizada en un momento de su evolución en 2014 en las que se observa: normalidad en ojo derecho (a); desprendimiento del epitelio pigmentario traccional, formando un desgarro de retina en ojo izquierdo (b).

En Enero de 2020 acude de nuevo con un nuevo brote de vasculitis y hemovítreo en OI y se cataloga de **sospecha de Enfermedad de Eales**, ya que asociaba fundamentalmente hemovítreos sin otros signos de afectación ocular. Tras mejoría parcial del hemovítreo, se realizó PFCL en OI superior incompleta y se le administró aflibercept (Eylea®). En octubre de ese año, tras un nuevo hemovítreo y EM en OI, se realiza vitrectomía pars plana (VPP) y endofotocoagulación láser, sufriendo días más tarde síndrome tóxico de segmento anterior (TASS) postquirúrgico que mejoró con el tratamiento.

Se decide **reorientar el diagnóstico** y reevaluar la historia clínica y el tratamiento inmunosupresor que lleva durante años.

Se reinterroga para conectivopatía: no aftas orales, dudosa genital último año, no artritis periférica, no acné, no eritema nodoso. Se solicita analítica, serologías y CRX. En FO: periflebitis y hemorragias periféricas. FOI: vítreo turbio anterior en contacto con cápsula posterior y tracción sobre arcada temporal inferior. Papila con leve palidez. En las analíticas: VHB, VHC y sífilis negativos, Toxoplasma IgG +, HLA B27+ y HLA B51-, a pesar de lo cual **se mantiene la sospecha diagnóstica** de enfermedad de Eales (puede ser bilateral en un 50-90% de los casos) y el tratamiento con Dacortin®, Sandimmun®, Tobradex® y Combigan® (brimonidina y timolol colirio para control del glaucoma).

En 2021 aparece un episodio de uveítis anterior con precipitados queráticos difusos densos, con Tyndall +++ y vitritis anterior +, sembrando dudas (junto con HLA B-51

negativo) sobre el diagnóstico. Aparece periflebitis con isquemia periférica, neovascularización, un *snowball* y recidiva leve de EMQ que se trata con Trigon®subtenón y añadiéndose MTX, con mejoría del EM y desaparición de la *snowball*.

En enero de 2022 aparece **desprendimiento de retina temporal traccional con síndrome de isquemia ocular (SIO)**, realizándose endolaser.

Situación actual: continúa la baja adherencia terapéutica y falta a las citas. Se opta por cambio de definición diagnóstica al de **papiloflebitis oclusiva bilateral presuntamente TB**, con periflebitis, isquemia periférica, degeneración quística retiniana en periferia temporal y neovascularización, vítreo más denso y dos *snowballs* estables. En OCTm: quistes que avanzan desde la periferia temporal hacia la mácula y zona de cicatriz con aparente agujero retiniano (degeneración macular quística tipo **retinosquisis** por agujero periférico). La lesión avanza a pesar del aumento de la fotocoagulación macular y el Ozurdex®, con afectación foveal y complicándose con desprendimiento de retina temporal que requirió intervención quirúrgica.

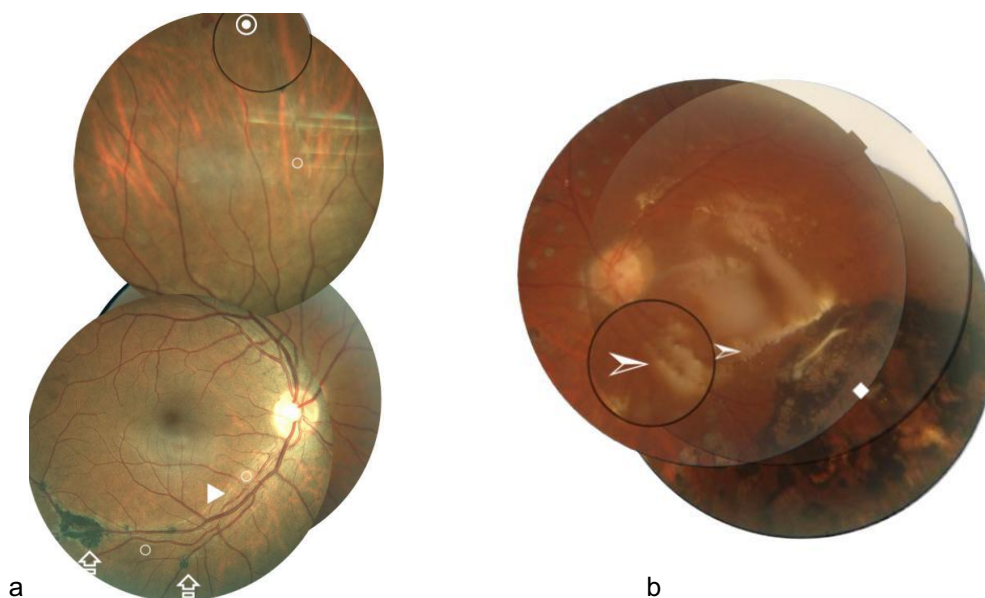


Figura 41a y 41b. Fotografías de fondo de ojo derecho (a) e izquierdo (b) tomadas en un momento durante su evolución en 2023 en las que se observa: periflebitis de vasos temporales (◦) con componente oclusivo (●), tortuosidad vascular (►) y dos lesiones de pigmentación subvascular (⌘) en ojo derecho (a); reflejo de silicona (►) y amplia zona de pigmentación por fotocoagulación retiniana (◆) en ojo izquierdo (b).

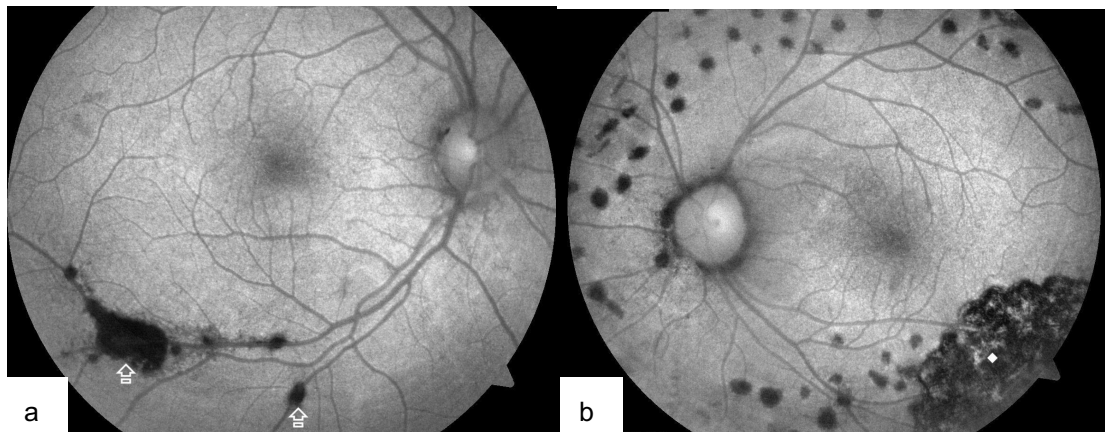


Figura 42a y 42b. Fotografías de autofluorescencia de fondo de ojo derecho (a) e izquierdo (b) tomadas en un momento durante su evolución en 2023 en las que se observan dos zonas de pigmentación subvascular con atrofía de epitelio pigmentario retiniano (x) en ojo derecho (a); amplia zona de pigmentación por fotocoagulación retiniana (♦) en ojo izquierdo (b).

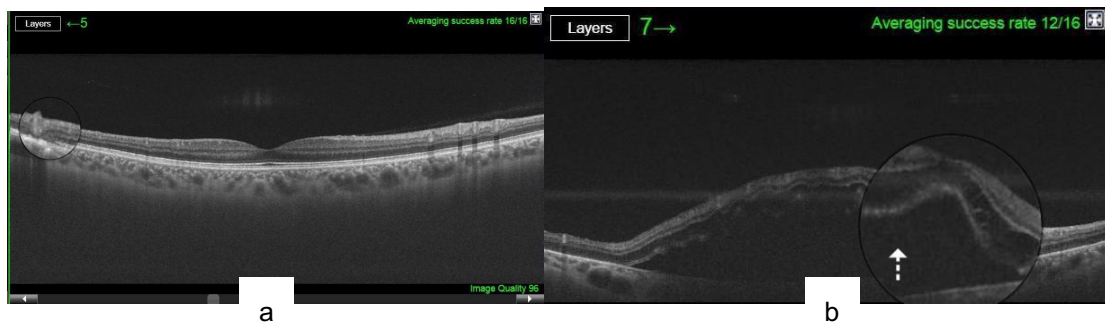


Figura 43a y 43b. Fotografías tomadas durante tomografía de coherencia óptica de ojo derecho (a) e izquierdo (b) realizada en un momento de su evolución en 2023 en las que se observa: zona de atrofia coroidea y del epitelio pigmentario retiniano que corresponde con la pigmentación subvascular secundaria a un posible foco de coroiditis (aumento x) en ojo derecho (a); desprendimiento traccional de retina temporal (?) en ojo izquierdo (b).

DISCUSIÓN

A pesar de las muchas descripciones publicadas sobre signos característicos de TBU, su precisión diagnóstica no había sido estudiada debidamente hasta el estudio de Gupta et al⁵⁵, ya referido anteriormente, y que resaltaba la importancia de la presencia de sinequias posteriores de base amplia, vasculitis retiniana (con y sin coroiditis) y SLC como principales factores predictores de TBU. Estos cuatro signos juntos representaban el 86% de los pacientes con presunta TBU y, debido a su **alta especificidad y VPP**, la presencia de cualquiera de ellos sugería en gran medida la existencia de una TBU. Sin embargo, dada su **baja sensibilidad y su bajo NPV**, estos signos, individualmente, no pueden ser utilizados como una herramienta diagnóstica de TBU, pues es difícil descartar TBU cuando cualquiera de estos signos no está presente, y evitar que un paciente sin estos signos pueda ser falsamente etiquetado como uveítis no tuberculosa.

La sensibilidad y la especificidad para la TBU puede no reflejar siempre la sensibilidad y la especificidad de cada paciente individual. La razón de verosimilitud (likelihood ratio, LR) proporciona una estimación de la probabilidad de que la enfermedad esté presente en un paciente individual, de forma que valores de LR superiores a 10 (para signo positivo) e inferiores a 0,1 (para signo negativo) proporcionan pruebas sólidas para aceptar o descartar diagnósticos, respectivamente, en la mayoría de las circunstancias.

De todos los signos clínicos estudiados, los que tienen un LR más alto son las sinequias posteriores de base ancha (4.33), la vasculitis retiniana sin coroiditis (9.25), la vasculitis retiniana con coroiditis (16.80) y la SLC (9.71).

La uveítis anterior tuberculosa (TBAU) a menudo se presenta como una enfermedad granulomatosa crónica que causa precipitados queráticos en “grasa de cordero”, aunque estos precipitados no son en absoluto exclusivos de la TBU, pudiendo presentarse en enfermedades tan dispares como la sarcoidosis, las infecciones por VHS, VHZ, sífilis, o en la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada

(VKH). Los nódulos del iris en el margen pupilar (nódulos de Koeppe) o en la superficie anterior del iris (módulos de Busacca), no fueron específicos para TBU (p 0,74).

La TBAU se presenta comúnmente como una iridociclitis crónica y recurrente que se complica con la formación de sinequias de base ancha y cataratas. Sin embargo, estas sinequias posteriores también son frecuentes en la uveítis sarcoide o durante la fase crónica recurrente de la enfermedad VKH.

La TRV afecta predominantemente a las venas, observándose como un manguito perivascular grueso con infiltrados y que suele acompañarse de vitritis moderada. Una de las asociaciones más comunes en TRV es la presencia de focos activos o curados de coroiditis. Los focos de coroiditis que se disponen a lo largo de los vasos retinianos, típicos de la SLC, ayudan a diferenciar la TBU de otras causas de vasculitis retiniana. La periflebitis retiniana y la coriorretinitis focal son también características de la enfermedad de Behçet; sin embargo, en ésta las lesiones de retinitis desaparecen en varios días sin dejar cicatrices visibles, en contraste con lo que sucede en la TRV, donde la coroiditis que acompaña la vasculitis cura con cicatrices hiperpigmentadas. En la sarcoidosis, la periflebitis se presenta de forma segmentaria en “gotas de cera” y por lo general no es oclusiva. La coriorretinitis en la uveítis sarcoide típicamente se ve como pequeñas lesiones coriorretinianas redondas en el fundus periférico inferior que cicatrizan con hipo o hiperpigmentación.

El estudio de Kaza H. et al.⁵⁷ sobre predictores clínicos independientes de etiología TB (lesiones subvasculares curadas o activas, tortuosidad vascular focal y vasculitis oclusiva) se realizó en áreas de alta endemicidad. Sin embargo en nuestro medio, de baja endemicidad para TB, la forma de presentación puede ser muy diferente. La comparación realizada por el grupo SUN⁵⁶ de casos entre países con alta y baja incidencia de TB mostró en el primer grupo una mayor proporción de casos con SLC ($p < 0.001$), y en el segundo una mayor proporción de casos con vasculitis

retiniana ($p < 0.001$) y grados más altos de inflamación de la cámara anterior (precipitados queráticos, celularidad y flare, con $p = 0.01$) y del vítreo ($p > 0.001$).

Pero es el estudio realizado por Kaza H. et al⁵⁷ et al sobre predictores clínicos independientes de etiología TB, realizado en área de alta endemicidad y comentado con anterioridad, el que mayor luz parece aportar sobre el valor de estos signos clínicos en el diagnóstico de TRV.

Y lo es, en primer lugar, porque a diferencia del trabajo de Gupta et al⁵⁵, perfila los grupos a comparar en base a las vasculitis retinianas y su asociación o no a TB, en lugar de hacerlo en base a los diagnósticos de TBU propuestos por éste último. En segundo lugar porque ofrece una clara definición de los signos clínicos objetivo del estudio e identifica un nuevo signo clínico (tortuosidad vascular focal), no informado previamente y de absoluta relevancia como se pudo apreciar en los resultados. Y por último, porque ofrece además una explicación fisiopatológica plausible para cada uno de estos signos.

En el estudio, y también a diferencia de lo hallado por Gupta et al., no se hallaron diferencias significativas respecto a signos inflamatorios en cámara anterior o a vitritis, así como tampoco se observó valor predictivo para la presencia de sinequias posteriores de base ancha, si bien pudiera justificarse por la escasa proporción de casos que, en el momento del estudio, presentaban una inflamación significativa en cámara anterior.

Como comentábamos con anterioridad, los autores ofrecen una explicación patogénica para estos tres signos clínicos predictivos de TRV. Por una parte, la “coroiditis” focal o lesiones subvasculares observadas son representativas de granuloma intrarretiniano en la vecindad de los vasos sanguíneos y se ve corroborado aún más por la imagen que muestra la OCT a través de la lesión y por su similitud con lo observado en la vasculitis cerebral tuberculosa. Por otra parte, la oclusión vascular observada en la TRV también es comparable con lo visto en la

vasculitis cerebral tuberculosa, si bien los vasos sanguíneos involucrados en el cerebro son de mayor calibre, circunstancia a valorar antes de establecer un paralelismo directo. Y finalmente, las FVT observadas en la TRV son probablemente el resultado de isquemia retiniana focal en el sitio de la infección. Estas FVT aparecían superpuestas a lesiones de retinitis activas o curadas y en la parte más posterior del vaso sanguíneo inflamado. Además, estaban lejos de áreas de falta de perfusión capilar, sin apreciarse filtración en la FFA, y por lo tanto, distinguibles de la neovascularización retiniana.

Aunque la presencia de cualquiera de los signos clínicos descritos anteriormente no puede ser utilizado de forma aislada para hacer el diagnóstico etiológico de TRV, hay que destacar que tanto las lesiones subvasculares como las FVT tuvieron un PPV superior al 80%.

Entre las limitaciones del estudio, resulta particularmente importante el hecho de haberse realizado en un área de alta endemicidad para TB, pues puede presentarse con diferentes fenotipos clínicos en otras zonas geográficas y tales variaciones resaltan la necesidad tener cuidado al aplicar los resultados en una población no endémica de TB.

Puesto que en los dos primeros casos clínicos expuestos se partía de un diagnóstico inicial de edema de papila, creemos interesante analizar brevemente el diagnóstico diferencial del edema de papila, especialmente en gente joven.

El edema de papila (EP) es un hallazgo inespecífico resultado de la obstrucción del flujo axoplásmico a nivel de la lámina cribosa y puede obedecer a múltiples causas. El examen oftalmoscópico revela venas retinianas ingurgitadas y tortuosas, una papila óptica hiperémica y edematosa y hemorragias retinianas peripapilares, pero no de la retina periférica.

Ante un EP, la lateralidad, la edad de comienzo, la forma de instauración (brusca o insidiosa), la evolución (típica o atípica), los antecedentes personales (tóxicos,

patología sistémica asociada,...) y familiares, así como el grado de disfunción visual son rasgos fundamentales para establecer el diagnóstico inicial. El EP puede ser mono o bilateral, siendo el enfoque diagnóstico completamente diferente⁵⁸.

En los dos casos, se trataba de un **edema unilateral**, sin otros signos de afectación ocular. En estos casos, uno de los datos diagnósticos más orientativos es la edad de comienzo. En mayores de 45 años (caso nº2) es más común la neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA) y en **menores de 45 años** (caso nº 1) lo es la neuritis óptica, que puede ser típica o atípica. La presencia de un defecto pupilar aferente relativo (DPAR), positivo en el caso nº1, una característica diagnóstica obligada para el diagnóstico de neuropatía óptica unilateral de cualquier origen está presente en ambas.

En las formas típicas, resulta fundamental descartar proceso desmielinizante mediante RNM (hallazgos de EM). En las atípicas, la RNM medular (más de 3 segmentos afectados) con Ac NMO IgG positivos nos orientan hacia una NMO y los datos analíticos (ECA, pruebas inmunológicas, serologías) hacia los trastornos sistémicos. Un diagnóstico y un tratamiento precoz en estas formas resultará decisivo. En el caso nº1, la edad, la unilateralidad (OD), la presencia de dolor, la ausencia de otros signos oculares, un DPAR positivo y la negatividad para todas las pruebas complementarias realizadas, orientaban al diagnóstico inicial de papilitis unilateral idiopática

En ausencia de neuropatía (DPAR negativo), la causa puede ser vascular (obstrucción de vena central de la retina OVCR o estasis venoso) o por patología intraocular incluyendo la uveítis, la retinitis y coriorretinitis o la hipotonía ocular (PIO < 5 mmHg y presencia de pliegues maculares *en estrella*). Sin embargo, una neuritis óptica se puede presentar como hallazgo en el contexto de una retinitis o una uveítis posterior.

En el caso nº 2, la edad, la ausencia de DPAR, de otros signos oculares y la normalidad en las pruebas complementarias (no se realizó Quantiferon), aconsejaron un diagnóstico inicial de edema de papila leve e idiopático. Ambos

diagnósticos se vieron inicialmente refrendados por la buena respuesta inicial a corticoterapia.

Durante la evolución de los casos nº 1 y 2, y como primera presentación en el caso nº 3, aparecen signos característicos de vasculitis retiniana oclusiva bilateral, especialmente periflebitis con envainamiento que afectaba principalmente la retina periférica. Es de destacar, que estos cambios en cámara posterior no se acompañaban de afectación coroidea aparente (focos de coriorretinitis), ni de signos clínicos en cámara anterior (Tyndall, flare, PKs) y sólo en el caso nº 2 se encontró vitritis. Estos hallazgos reorientaron el diagnóstico hacia el de vasculitis retiniana, obligando a un diagnóstico diferencial exhaustivo de estas entidades.

Durante el proceso de diagnóstico diferencial, se obtuvieron positividad para Quantiferon (casos nº1 y nº 2) y TST (caso nº 3). Sin embargo, y a pesar de que en los dos primeros se asumió la naturaleza presuntamente tuberculosa, iniciándose inmediatamente ATT, en el caso nº 3, la presencia de EMQ focalizó el tratamiento, y aunque el TST positivo marcó la conveniencia de realizar profilaxis antituberculosa, se mantuvo el diagnóstico de vasculitis retiniana bilateral idiopática hasta que finalmente, la revaloración del caso tras el estudio de las guías propuestas por el grupo COTS, en el que una vasculitis oclusiva con quantiferon positivo, junto el acontecimiento de bilateralidad, hicieron reconsiderar el diagnóstico de idiopático a favor de presuntamente tuberculoso.

En el caso nº 1, y considerando que las periflebitis oclusivas oculares son manifestaciones claras de TBC activa, se decidió continuar con tratamiento TT mediante cuádruple terapia por al menos 9 meses. Se estimó que no resultaría válido tratar sólo como quimioprofilaxis debido al riesgo de complicaciones y a una evolución crónica de vasculitis ocular con riesgo de un peor pronóstico visual. A pesar de ello, la paciente presentó mala adhesión al tratamiento, lo que puede influir como sesgo a la hora de evaluar su eficacia. Se han definido como factores de

riesgo para la aparición de efectos secundarios al ATT la edad, el ser mujer, la infección por el VIH y tener origen asiático⁴⁹.

En el caso nº 4, la exploración inicial ya orientó al diagnóstico de vasculitis retiniana. Sin embargo, y aunque no se evidenciaron signos sistémicos característicos de enfermedad de Behçet (aftas, artritis, lesiones cutáneas) y el HLA B-51 fue negativo (lo es en el 50% de los casos), el hallazgo de vasculitis segmentaria en los cuatro cuadrantes llevó al diagnóstico inicial de sospecha de enfermedad de Behçet. Durante su evolución y tras una TST positiva, se indicó quimioprofilaxis antituberculosa y se cataloga como sospecha de Enfermedad de Eales, ya que asociaba fundamentalmente hemovítreos sin otros signos de afectación ocular.

Finalmente, la afectación importante de cámara anterior, vitritis, periflebitis con isquemia periférica, neovascularización y pigmentación subvascular, se opta por cambio de definición diagnóstica al de papiloflebitis oclusiva bilateral presuntamente tuberculosa.

Sobre el proceso diagnóstico seguido en los casos clínicos expuestos, podemos plantearnos algunas reflexiones.

En primer lugar, que la simple aparición de edema de papila unilateral, sin otros signos oculares, difícilmente nos puede hacer sospechar que se trata únicamente del inicio de un proceso tan distinto y complejo como una OTB y menos aún de una TRV y que, sólo tras la aparición de un signo tan característico como la periflebitis retiniana (envainamiento) se puede plantear el diagnóstico de vasculitis retiniana.

En segundo lugar, y teniendo en cuenta la relevancia de los hallazgos, nos queda la duda de si se abordó correctamente la búsqueda de lesiones coroideas. En este contexto, si la ICGA, más específica para valorar la circulación coroidea, hubiera identificado coroiditis (la manifestación más común de TBU²⁴) en cualquiera de sus formas, quizá se habría perfilado mejor la orientación diagnóstica.

Finalmente, y reconociendo la dificultad para encontrar apoyo diagnóstico en pruebas de detección indirecta de TB (Quantiferon, TST, CRX), la sospecha del posible origen tuberculoso debe considerarse desde el diagnóstico de vasculitis retiniana. A este respecto, los criterios de clasificación desarrollados por el Grupo de trabajo de SUN para la TBU tienen una baja tasa de errores de clasificación, lo que indica un buen desempeño discriminatorio frente a otras uveítis. La posibilidad de una TST positiva falsa entre pacientes con antecedentes de vacunación BCG ha sido un tema de preocupación entre los oftalmólogos. Sin embargo, la prevalencia absoluta de TST falsas positivas por vacunación con BCG se ha estimado entre <1% y 2,3%.

Existen varios síndromes oculares compatibles con la TBU que también son compatibles con la uveítis asociada a la sarcoidosis, incluida la uveítis anterior crónica con nódulos en el iris, un nódulo coroideo y la panuveítis con envainamiento/oclusión vascular retiniana. En áreas no endémicas de TB, estos hallazgos oculares y la adenopatía hiliar bilateral en las imágenes de tórax casi siempre son sarcoidosis y la única forma de confirmar el diagnóstico es la biopsia. En la base de datos SUN, el 6,1 % de los casos de TBU tenían adenopatía hiliar bilateral en las imágenes de tórax, de los cuales el 76 % eran asiáticos (y, por lo tanto, presumiblemente de un país endémico de TB).

La valoración de las estrategias terapéuticas antituberculosas adoptadas en nuestros casos clínicos debe tener como marco de referencia las recomendaciones del grupo COTS⁴⁶ para el inicio de ATT en la TRV en las que la actividad y el endemismo son factores determinantes para el consenso. Este consenso es firme sólo en el caso de TRV activa en áreas endémicas, especialmente en aquellos casos apoyados por TST y/o IGRA y CRX/CT positivas. En área no endémica como la nuestra, el consenso sobre el inicio de ATT es débil si existe positividad de todas las pruebas y muy débil si, como en nuestros casos, no existe el apoyo de imagen pulmonar en la CRX, resultando muy importante el apoyo multidisciplinar.

Por último, y a la hora de evaluar la eficacia del tratamiento ATT, resulta conveniente recordar que existen muchos factores que pueden influir. Estos incluyen la etnia africana, edad mayor de 50 años, género femenino, mayor duración de la uveítis, retraso en el diagnóstico (más de 500 días), presencia de uveítis intermedia, uveítis posterior o panuveítis, valores medios más altos de QuantiFERON-TB Gold, o la administración de terapia con corticosteroides antes y después de la administración de ATT. Las medidas de resultado incluyen una mayor tasa de recurrencia, persistencia de la inflamación o peor resultado visual³⁹.

CONCLUSIONES

- El fenómeno de globalización e inmigración nos obliga a sospechar la TB como posible causa de uveítis tuberculosa y TRV en nuestro medio.
- La baja sensibilidad y especificidad de las pruebas complementarias disponibles para mostrar evidencia directa o indirecta de tuberculosis (TB) conlleva a que el diagnóstico deba estar basado fundamentalmente en los hallazgos clínicos observables en la exploración ocular
- Mediante la aplicación de los criterios del grupo SUN para el diagnóstico de TBU (presencia de uveítis anterior con nódulos en el iris, coroiditis tuberculosa de tipo serpiginoso (SLC), nódulo coroideo y vasculitis retiniana oclusiva) la tasa de clasificación errónea es inferior al 4%.
- En áreas de baja endemicidad es menor la incidencia de vasculitis oclusiva o SLC y mayor la de vasculitis retiniana (con o sin coroiditis), de uveítis aguda con mayor grado de inflamación en cámara anterior y vitritis.
- La presencia de sinequias posteriores, vasculitis retiniana con o sin coroiditis, o SLC, es un indicador para la realización de TST/Quantiferon-TB Gold, así como CRX/CT para detectar causa TB.
- Existe una alta probabilidad de TRV ante la presencia de:
 - Periflebitis (envainamiento) con localización postcualar y focal
 - Tortuosidad vascular y patrón frecuentemente oclusivo
 - Coroiditis focal o lesiones subvasculares (activas o cicatrizadas)
- La actividad y el endemismo son determinantes para el inicio de ATT. En áreas no endémicas, el consenso es débil aun existiendo positividad de todas las pruebas y muy débil si, como en los casos clínicos expuestos, no existe el apoyo de imagen pulmonar en la CRX, resultando muy importante el apoyo multidisciplinar.

BIBLIOGRAFIA

1. Albert DM, Raven ML. Ocular Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2016 November ; 4(6): . doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0001-2016.
2. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2022*. Geneva; 27 October 2022 |. ISBN: 978-92-4-006172-9
3. Ruiz-Bastián M, Díaz-Pollán B, Falces-Romero I, et al. Impact on tuberculosis diagnostic during COVID-19 pandemic in a tertiary care hospital, *Enferm Infecc Microbiol Clin (English ed.)*,2023,ISSN 2529-993X,https://doi.org/10.1016/j.eimce.2022.11.020.
4. Li T, Yan X, Du X, Huang F, Wang N, Ni N, Ren J, Zhao Y, Jia Z. Extrapulmonary tuberculosis in China: a national survey. *Int J Infect Dis*. 2023 Mar;128:69-77. doi: 10.1016/j.ijid.2022.12.005. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36509333.
5. Solovic I, Jonsson, Korzeniewska JM, Kosela DI, et al. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011 *Euro Surveill*, 18 (2013), 10.2807/ese.18.12.20432-en pii=20432
6. Luque L, Rodrigo T, García-García JM, Casals M et als. Factors Associated With Extrapulmonary Tuberculosis in Spain and Its Distribution in Immigrant Population. *Open Respir Arch* 2020;2(3):119-126. ISSN: 2659-6636. DOI: 10.1016/j.opresp.2020.04.004
7. Adada H, Valley MA, Nour SA, Mehta J, et al. Epidemiology of extra-pulmonary tuberculosis in the United States: high rates persist in the post-HIV era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Dec;18(12):1516-21. doi: 10.5588/ijtld.14.0319. PMID: 25517822.
8. Sanches I, Carvalho A, Duarte R. Who are the patients with extrapulmonary tuberculosis? *Rev Port Pneumol* 2014;21(2):90–3.
9. Vos AG, Wassenberg MW, de Hoog J, et al. Diagnosis and treatment of tuberculous uveitis in a low endemic setting. *Int J Infect Dis* 2013;17:e993–9.
10. Abu El-Asrar AM, Abouammoh M, Al-Mezaine HS. Tuberculous uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2010;50:19–39.
11. Tejera M et al. Revisión de Casos de Tuberculosis Ocular en el área norte de Gran Canaria. *Arch Soc Canar Oftal* 2016;27:72-77
12. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Keller J, Molins B, Espinosa G, Hernandez MV, Gonzalez-Martín J, Adán A. Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization. *Acta Ophthalmol*. 2015 Sep;93(6):561-7. doi: 10.1111/aos.12675. Epub 2015 Feb 15. PMID: 25683136.
13. Betzler BK, Gupta V, Agrawal R. Clinics of ocular tuberculosis: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Mar;49(2):146-160. doi: 10.1111/ceo.13847. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33429468.
14. Fu, Z.; Sun, Y.; Cakir, B.; Tomita, et al. Targeting Neurovascular Interaction in Retinal Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 1503. https://doi.org/10.3390/ijms21041503
15. Testi I, Agrawal R, Mehta S, Basu S, Nguyen Q, Pavesio C, Gupta V. Ocular tuberculosis: Where are we today? *Indian J Ophthalmol*. 2020 Sep;68(9):1808-1817. doi: 10.4103/ijo.IJO_1451_20. PMID: 32823397; PMCID: PMC7690544.
16. Sharma RK, Gupta A, Kamal S, Bansal R, et al. Role of Regulatory T Cells in Tubercular Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(1):27-36. doi: 10.1080/09273948.2016.1196711. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27467093.
17. Egwuagu CE, Alhakeem SA, Mbanefo EC. Uveitis: Molecular Pathogenesis and Emerging Therapies. *Front Immunol*. 2021 Apr 30;12:623725. doi: 10.3389/fimmu.2021.623725. PMID: 33995347; PMCID: PMC8119754.

18. Lauren A. Dalvin, Wendy M. Smith. Orbital and external ocular manifestations of Mycobacterium tuberculosis: A review of the literature *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases* 4 (2016) 50–57
19. Kumar A. Ocular tuberculosis. *Springer*, 2017. Google Scholar
20. Martínez-Berriotxo A, Fonollosa A, Artaraz Aproximación diagnóstica a las uveítis *J. Rev Clin Esp.* 2012;212(9):442-452
21. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005 Sep;140(3):509-16. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057. PMID: 16196117; PMCID: PMC8935739.
22. Lambes MC et al. Clasificación de las uveítis. En: Llopis MD. Uveítis y Escleritis: Diagnóstico y Tratamiento. Cap. 7. Pág. 44. Sociedad Española de Oftalmología (SEO); N.º 1 edición (1 octubre 2014). ISBN-10 : 8489085560. ISBN-13 : 978-8489085565
23. Agrawal R, Agarwal A, Jabs DA, et al.. Standardization of Nomenclature for Ocular Tuberculosis - Results of Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) Workshop. *Ocul Immunol Inflamm* 2019;1–11. 10.1080/09273948.2019.1653933 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Gupta A, Sharma A, Bansal R, Sharma K. Classification of intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23:7–13.[PubMed] [Google Scholar]
25. Xue Wu et al. Pathogenesis and current therapies for non-infectious uveitis. *Clinical and Experimental Medicine* (2022).
26. Bansal R, Gupta V. Tubercular serpiginous choroiditis. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2022 Nov 9;12(1):37. doi: 10.1186/s12348-022-00312-3. PMID: 36352169; PMCID: PMC9645760.
27. Nazari Khanamiri H, Rao NA. Serpiginous choroiditis and infectious multifocal serpiginoid choroiditis. *Surv Ophthalmol.* 2013;58:203-32.
28. Dhananjay Shukla, Jay Kalliath, Anuradha Dhawan. Tubercular Retinial Vasculitis: Diagnostic Dilemma and Management Strategies. *Clin Ophthalmol* 2021; 15: 4681-4688 PMC8686227 doi: 10.2147/OPTH.S284613
29. Leo A. Kim. Fluorescein angiography. EyeWiki. *American Academy of Ophthalmology*. Review. 2022.
30. Rosenbaum JT, Sibley CH, Lin P. Retinal vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 May;28(3):228-35. doi: 10.1097/BOR.0000000000000271. PMID: 26945335; PMCID: PMC4893321.
31. Montero CX et al. Uso e Indicaciones del Verde de Indocianina (ICG) en Cirugía: Revisión Bibliográfica. revista *Ocronos*. Vol. V. N° 7–Julio 2022. Pág. Inicial: Vol. V; nº7: 125-10
32. Lauren A. Dalvin, Wendy M. Smith, Intraocular manifestations of mycobacterium tuberculosis: A review of the literature. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, Volume 7, 2017:13-21,ISSN 2405-5794, <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2017.01.003>.
33. Abu El-Asrar AM, Herbolt CP, Tabbara KF. Differential diagnosis of retinal vasculitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009 Oct;16(4):202-18. doi: 10.4103/0974-9233.58423. PMID: 20404987; PMCID: PMC2855661.
34. Biswas J, Ravi RK, Naryanasamy A, et al. Eales' disease— current concepts in diagnosis and management. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2013;3:11.

35. Ang M, Chee S-Pr. Controversies in ocular tuberculosis. *Br J Ophthalmol* 2017;101:6-9. Doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309531
36. Whitworth HS, Badhan A, Boakye AA, et al.. Clinical utility of existing and second-generation interferon- γ release assays for diagnostic evaluation of tuberculosis: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2019;19:193–202. 10.1016/S1473-3099(18)30613-3 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Agrawal R, Gunasekaran DV, Raje D, et al.. Global variations and challenges with tubercular uveitis in the Collaborative ocular tuberculosis study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:4162–71. 10.1167/iovs.18-24102 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Burger C, Holness JL, Smit DP, et al.. The Role of F-FDG PET/CT in Suspected Intraocular Sarcoidosis and Tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2021;29:530–6. 10.1080/09273948.2019.1685109 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Kee AR, Gonzalez-Lopez JJ, Al-Hity A, Gupta B, Lee CS, Gunasekaran DV, Jayabalan N, Grant R, Kon OM, Gupta V, Westcott M, Pavesio C, Agrawal R. Anti-tubercular therapy for intraocular tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2016 Sep-Oct;61(5):628-53. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.03.001. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26970263; PMCID: PMC5061337.
40. Hooper DC. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(Suppl 1):S9–S15. [PubMed: 11249823]
41. Suárez I, Fünfer SM, Kröger S, Rademacher J, Fätkenheuer G, Rybníček J. The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Oct 25;116(43):729-735. doi: 10.3238/arztebl.2019.0729. PMID: 31755407.
42. Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, et al.: [Tuberculosis guideline for adults – guideline for diagnosis and treatment of tuberculosis including LTBI testing and treatment of the German Central Committee (DZK) and the German Respiratory Society (DGP)]. *Pneumologie* 2017; 71: 325–97.
43. Onn Min Kon, Nicholas Beare, David Connell, Erika Damato, BTS clinical statement for the diagnosis and management of ocular tuberculosis. *BMJ Open Respir Res*. 2022; 9(1): e001225. Published online 2022 Mar 24. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001225 PMCID: PMC9021811 PMID: 35379660
44. Willermain F, Caspers L, Celia W, Makhoul D. Tuberculosis and Immunosuppressive Treatment in Uveitis Patients [Internet]. Advances in the Diagnosis and Management of Uveitis. *IntechOpen*; 2019. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.82773>
45. Duarte R, Campainha S, Cotter J, Rosa B, Varela P, Correia A, et al. Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy. *Acta Reumatológica Portuguesa*. 2012;37(3):253-259
46. Agrawal R, Testi I, Bodaghi B, Barisani-Asenbauer T, et al. Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Guidelines on the Management of Tubercular Uveitis-Report 2: Guidelines for Initiating Antitubercular Therapy in Anterior Uveitis, Intermediate Uveitis, Panuveitis, and Retinal Vasculitis. *Ophthalmology*. 2021 Feb;128(2):277-287. doi: 10.1016/j.optha.2020.06.052. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32603726
47. Cunningham ET, Rathinam SR, Albin TA, Chee S-P, Zierhut M. Tuberculous uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23:2-6.

48. Gunasekeran DV, Agrawal R, Agarwal A, Carreño E et al. The Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS-1): A Multinational Review of 251 Patients With Tubercular Retinal Vasculitis. *Retina* 2019 Aug;39(8):1623-1630.doi: 10.1097/IAE.0000000000002194
49. Agrawal R, Gonzalez-Lopez JJ, Nobre-Cardoso J, et al. Predictive factors for treatment failure in patients with presumed ocular tuberculosis in an area of low endemic prevalence. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100(3):348–355. [PubMed: 26187952]
50. Figueira L, Ocular tuberculosis: Position paper on diagnosis and treatment management. *Rev Port Pneumol*. 2017;23(1):31-38
51. Dhirachaikulpanich D, Chanthongdee K, Zheng Y, Beare NAV. A systematic review of OCT and OCT angiography in retinal vasculitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2023 Jan 30;13(1):1. doi: 10.1186/s12348-023 003274. PMID: 36715778; PMCID: PMC9886715
52. Garg P, Garg R, Prasad R, Mishra AK. A prospective study of ocular toxicity in patients receiving ethambutol as a part of directly observed treatment strategy therapy. *Lung India*. 2015;32:16-9
53. Manejo del edema macular uveítico. En: Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV).Pág 27. 2013.
54. Gupta, A., Gupta, V., Arora, S., Dogra, M. R., & Bambery, P. (2001). PCR–positive tubercular retinal vasculitis: Clinical characteristics and management. *Retina*, 21(5), 435-444.
55. Gupta A, Bansal R, Gupta V, Sharma A, Bambery P. Ocular signs predictive of tubercular uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2010 Apr;149(4):562-70. doi: 10.1016/j.ajo.2009.11.020. Epub 2010 Feb 10. PMID: 20149341.
56. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification Criteria for Tubercular Uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2021 Aug;228:142-151. doi: 10.1016/j.ajo.2021.03.040. Epub 2021 May 11. PMID: 33845014; PMCID: PMC8634785.
57. Kaza, H., Tyagi, M., Pathengay, A., & Basu, S. (2021). Clinical predictors of tubercular retinal vasculitis in a high-endemic country. *Retina*, 41(2), 438-444.
58. Arnold, AC. Diagnóstico diferencial del edema óptico. Highlights of Ophthalmology. *American Academy of Ophthalmology*. Edición para América Latina. ISSN 1027-9598

ANEXOS

ANEXO 1. Medición de la agudeza visual en jóvenes adultos sanos. Tomado de: Colenbrander, A. *Measuring Vision and Vision Loss*. Smith-Kettlewell Eyr Research Institute. January 2009. <https://researchgate.net/publication/255022724>

RANGES of Vision Loss (ICD-9-CM)		VISUAL ACUITY		
		Decimal notation	US notation	1 m notation
(Near-) Normal Vision	Range of Normal Vision	1.6	20/12.5	1/0.63
		1.25	20/16	1/0.8
		1.0	20/20	1/1
		0.8	20/25	1/1.25
	Near-Normal Vision	0.63	20/32	1/1.6
		0.5	20/40	1/2
		0.4	20/50	1/2.5
		0.32	20/63	1/3.2
Low Vision	Moderate Low Vision	0.25	20/80	1/4
		0.2	20/100	1/5
		0.16	20/125	1/6.3
		0.125	20/160	1/8
	Severe Low Vision	0.1	20/200	1/10
		0.08	20/250	1/12.5
		0.06	20/320	1/16
		0.05	20/400	1/20
	Profound Low Vision	0.04	20/500	1/25
		0.03	20/630	1/32
		0.025	20/800	1/40
		0.02	20/1000	1/50
(Near-) Blindness	Near-Blindness	0.016	20/1250	1/63
		0.012	20/1600	1/80
		0.010	20/2000	1/100
		less	less	less

ANEXO 2. Clasificación de las uveítis según su evolución clínica (SUN)

Category	Descriptor	Comment
Onset	Sudden	
	Insidious	
Duration	Limited	≤3 months duration
	Persistent	>3 months duration
Course	Acute	Episode characterized by sudden onset and limited duration
	Recurrent	Repeated episodes separated by periods of inactivity without treatment ≥3 months in duration
	Chronic	Persistent uveitis with relapse in <3 months after discontinuing treatment
*SUN = Standardization of uveitis nomenclature.		

ANEXO 3. Actividad inflamatoria en cámara anterior (*según el grupo SUN*)

Graduación de la celularidad en cámara anterior (*Tyndall*)

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

Graduación de la presencia de proteínas en cámara anterior (*flare*)

Grado	Descripción
0	Nada
1+	Trazas
2+	Moderado (detalles iris y cristalino claros)
3+	Marcado (detalles iris y cristalino turbios)
4+	Intenso (mallas de fibrina)

ANEXO 4. SUN Working Group. Classification Criteria for Tubercular Uveitis

Criteria
1. Evidence of a tubercular uveitis compatible uveitic syndrome
a. anterior uveitis with iris nodules
b. serpiginous-like tubercular choroiditis
c. choroidal nodule (i.e. tuberculoma)
d. in individuals with active systemic tuberculosis, multifocal choroiditis
e. occlusive retinal vasculitis
AND
2. Evidence of infection with <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, either
a. histologically- or microbiologically-confirmed infection with <i>M. tuberculosis</i> * OR
b. positive interferon- γ release assay (IGRA) [†] OR
c. positive tuberculin skin test [‡]
Exclusions
1. Positive serology for syphilis using a treponemal test
2. Positive biopsy for sarcoidosis (and therefore an absence of histological or microbiologic confirmation of infection with <i>M. tuberculosis</i>)
3. Uveitic syndrome compatible with either sarcoidosis-associated uveitis or tubercular uveitis and bilateral hilar adenopathy on chest imaging without histological or microbiologic confirmation of the diagnosis of infection with <i>M. tuberculosis</i> §

*E.g. biopsy, fluorochrome stain, culture, or polymerase chain reaction based assay.

[†]E.g. Quantiferon-gold or T-spot.

[‡]E.g. Purified protein derivative (PPD) skin test; a positive result should be >10 mm induration. However, a positive skin test and a negative IGRA should be taken as evidence of atypical mycobacterial infection and not tuberculosis.

§In patients with a uveitic syndrome compatible either with sarcoidosis-associated uveitis or with tubercular uveitis, bilateral hilar adenopathy, and evidence of latent tuberculosis (e.g. positive tuberculin skin test or IGRA), the classification requires histological or microbiologic confirmation of the diagnosis (i.e. classification cannot be made without such confirmation).

ANEXO 5. Características de los casos con o sin evidencia de TB sistémica

Characteristic	Evidence Systemic TB ⁺	Positive TST or IGRA only ⁺	P-value
Number cases	48	229	
Age, median, years (25 th 75 th percentile)	32 (23, 48)	32 (25, 44)	0.69
Men	69	73	
Women	31	27	
Race/ethnicity (%)			0.003
Asian	62	84	
Non-Asian	38	16	
Uveitis History			
Uveitis course (%)			0.08
Acute, monophasic	23	24	
Acute, recurrent	0	3	
Chronic	62	67	
Indeterminate	14	4	
Laterality (%)			0.57
Unilateral	38	46	
Bilateral	62	54	
Ophthalmic examination			
Keratic precipitates (%)			0.07
None	80	90	
Fine	12	4	
Round	4	3	
Mutton Fat	4	3	
Anterior chamber cells (%)			0.83
Grade 0	58	72	
≥Grade 1+	42	38	
Anterior chamber flare (%)			0.13
Grade 0	77	88	
≥grade 1+	23	12	
Iris (%)			0.89
Normal	92	88	
Posterior synechiae	8	9	
Iris nodules	0	3	
Intraocular pressure (IOP), involved eyes			

Characteristic	Evidence Systemic TB [*]	Positive TST or IGRA only [*]	P-value
Median, mm Hg (25 th , 75 th percentile)	14 (12, 17)	16 (14, 18)	0.15
Percent cases with IOP>24 mm Hg either eye	4	5	0.84
Vitreous cells (%)			0.62
Grade 0 or ½+	50	50	
≥grade 1+	50	50	
Vitreous haze (%)			0.02
Grade 0	50	68	
≥grade ½+	50	32	
Serpiginous-like tubercular choroiditis (%)	17	49	<0.001
Choroidal nodule (i.e. tuberculoma) (%)	10	3	0.03
Retinal vasculitis (%)	60	52	0.29

* TB = tuberculosis. Systemic TB = evidence of infection in an extraocular organ. TST = tuberculin skin test (e.g. PPD). IGRA = interferon-γ release assay for TB (e.g. QuantiFERON-gold or T-spot).

ANEXO 6. Características de los casos según procedencia de área de lata o baja endemicidad para TB.

	Country Type for Case Source [*]		
Characteristic	High-TB-burden	Low-TB-burden	P-value
Number cases	188	89	
<i>Demographics</i>			
Age, median, years (25 th , 75 th percentile)	30 (23, 40)	41 (29, 57)	<0.001
Gender (%)			0.07
Men	76	65	
Women	24	35	
<i>Uveitis History</i>			
Uveitis course (%)			<0.001
Acute, monophasic	34	8	
Acute, recurrent	2	2	
Chronic	64	73	
Indeterminate	0	17	
Laterality (%)			0.01
Unilateral	49	33	
Bilateral	51	67	
<i>Ophthalmic examination</i>			
Keratic precipitates (%)			<0.001

None	95	71	
Fine or round	3	19	
Mutton fat	2	10	
Anterior chamber cells (%)			<0.001
Grade 0	79	50	
≥ grade ½+	21	50	
Anterior chamber flare (%)			0.01
Grade 0	90	78	
≥ grade 1+	10	22	
Iris (%)			<0.001
Normal	97	85	
Posterior synechiae	2	15	
Iris nodules	1	0	
Intraocular pressure (IOP) involved eyes			
Median, mm Hg (25 th , 75 th percentile)	15 (14, 17)	16 (12, 18)	0.91
Cases with IOP >24 mm Hg either eye (%)	2	11	0.002
Vitreous cells (%)			0.12
≤ grade ½+	52	46	
≥ grade 1+	48	54	
Vitreous haze (%)			<0.001
Grade 0	73	46	
≥ grade ½+	27	54	
Serpiginous-like tubercular choroiditis (%)	54	21	<0.001
Choroidal nodule (i.e. tuberculoma) (%)	4	3	0.51
Retinal vasculitis (%)	46	68	0.001

* TB = tuberculosis. High-burden defined by World Health Organization.

VASCULITIS RETINIANA DE ETIOLOGÍA TUBERCULOSA

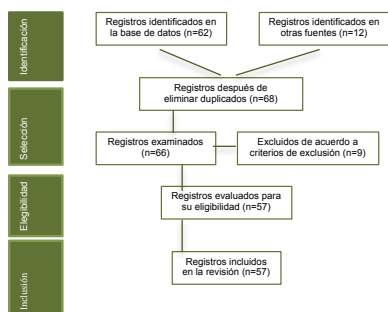
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE CUATRO CASOS CLÍNICOS

Introducción: La infección intraocular por M. Tuberculosis (TBO) puede tener diferentes manifestaciones clínicas, incluida la vasculitis retiniana (VR). La baja sensibilidad y especificidad de las pruebas complementarias disponibles para mostrar evidencia directa o indirecta de tuberculosis (TB) conlleva que el diagnóstico suela ser complejo, presuntivo y basado fundamentalmente en los hallazgos clínicos observables en la exploración ocular. Se presentan cuatro pacientes con VR oclusivas que siguen un patrón similar, con estigmas de origen tuberculoso, y a quienes serían aplicables los criterios tanto diagnósticos como terapéuticos correspondientes a población no endémica.

Hipótesis: Nuestra hipótesis es que dichos casos han seguido un proceso de diagnóstico y diagnóstico diferencial acorde a los consensos más actuales del grupo SUN y una estrategia terapéutica coherente con las recomendaciones del grupo COTS. En este contexto, se considera que la cuádruple terapia antituberculosa (ATT), es una buena opción terapéutica.

Metodología:

Revisión bibliográfica a propósito de cuatro casos clínicos de VR de etiología presuntamente TB:



Resultados:

Nº	Autores	Tipo de estudio	Resultados	Diseño estadístico
1	Kaza, H et al. 2021	Estudio comparativo retrospectivo sobre 257 pacientes con VR	La tortuosidad vascular focal, las lesiones subvasculares focales y el patrón oclusivo, son los principales predictores clínicos de TRV en países con alta endemicidad de TB	Análisis de regresión uni/multivariante VPP, VPN y LR
2	Agrawal R, et al. COTS-1. 2021	Delphi modificado. Encuesta a vía Web 81 especialistas en uveítis, con 324 preguntas, 108 sobre TRV	Se consensua una Guía para el inicio de terapia antituberculosa en uveítis anterior, media, panuveítis y vasculitis retiniana.	Estadísticos descriptivos
3	Gunasekaran DV, et al. COTS-1. 2019	Estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico sobre 251 pacientes con TRV	La mayoría presentaban RV oclusiva (61,1 %), excepto los pacientes caucásicos (el 71,8 % no presentaba RV oclusiva). En áreas no endémicas, el consenso para el inicio de ATT es débil aún existiendo positividad de todas las pruebas, resultando muy importante el apoyo multidisciplinar	Chi-cuadrado/Test exacto de Fischer para evaluación de variables categóricas Gráficas de Kaplan-Meier con Log Rank para evaluar la supervivencia
4	SUN Working Group, 2021	Aprendizaje automático (machine learning) sobre base de datos (1397 casos de uveítis, de ellos 277 de etiología TB)	Los criterios clave en la TBU son: uveítis anterior con nódulos en iris, SLC, nódulo coroidal y VR oclusiva. Deben acompañarse de confirmación histológica o microbiológica y/o IGRA y/o TST positivo	Chi-cuadrado/Test exacto de Fischer para variables categóricas y medias/Wilcoxon para las continuas.
5	Gupta A, 2010	Estudio comparativo retrospectivo sobre 182 pacientes con uveítis presuntamente TB	La presencia de sinequias posteriores de base ancha, vasculitis retiniana (con o sin coroiditis), y SLC son los principales predictores independientes de TBU	Análisis de regresión uni / multivariante VPP, VPN y LR

Casos clínicos:

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Imagen inicial				
Edad y sexo	Mujer 19 años	Mujer 51 años	Mujer 59 años	Varón 43 años
Antecedentes oftalmológicos	Papilitis	Papilitis	No	No
Diagnóstico inmunológico y exploración	QuantIFERON+ Tortuosidad vascular focal con áreas de isquemia en OD. Patrón oclusivo en OI	QuantIFERON+ Periflebitis temporal y nasal inferior. Patrón oclusivo con isquemia capilar, tortuosidad y zonas de hemorragia	TST+ Periflebitis con patrón oclusivo y telangiectasias en OD. Periflebitis y tortuosidad vascular focal en OI.	TST+ Periflebitis temporal y nasal bilateral. Áreas de hemorragia y papilitis en OI
Tratamiento actual (ATT/INM)	Azatioprina (Imurel®) Mala tolerancia a ATT que requirió ondansetron	Azatioprina (Imurel®) Afibercepy (Eylea®) intraocular	Ciclosporina Infliximab (Remsima®) Dexametasona (Ozurdex®) intraocular	Metroxate Triamcinolona (Trigon Depot®) Dexametasona (Ozurdex®) intraocular
Complicaciones	Shunts, neovasos en papila, telangiectasias, snowballs. Náuseas por ATT	Neovasos, papilitis, hemorragias, telangiectasias	Edema de mácula, vitritis, membrana epirretiniana, snowballs, desprendimiento de neuroepitelio	Papilitis, hemovitréo, desprendimiento de epitelio pigmentario, neovascularización, snowball Desprendimiento de retina con síndrome de isquemia ocular (SIO). Degeneración macular tipo retinoquís.

Conclusiones:

La globalización obliga a sospechar la TB como posible causa de TRV en nuestro medio. La baja sensibilidad y especificidad de las pruebas complementarias conlleva a que el diagnóstico deba estar basado fundamentalmente en los hallazgos clínicos observables en la exploración ocular. Existe una alta probabilidad de TRV ante la presencia de: periflebitis (envainamiento), tortuosidad vascular, lesiones subvasculares focales (activas o cicatrizadas) y patrón oclusivo. En áreas no endémicas, el consenso sobre el inicio de la ATT es débil aún existiendo positividad de todas las pruebas, resultando muy importante el apoyo multidisciplinar.