

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

**Departamento de Oftalmología, Otorrinolaringología y
Dermatología**

**ESTUDIO MEDIANTE OCT DEL COMPORTAMIENTO
DE LOS PUNTOS HIPERREFLECTIVOS EN EL EDEMA
MACULAR UVEÍTICO NO INFECCIOSO**

Bárbara Berasategui Fernández

Leioa, 2020

DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

Este trabajo ha dado lugar a la siguiente comunicación oral de investigación científica (ANEXO 5):

- Berasategui B, Artaraz J, Adán A, Fonollosa A. Influence of hyperreflective foci and their distribution in visual acuity and macular thickness in patients with uveitic macular edema. International Ocular Inflammation Society IOIS San Francisco 2015.

Este trabajo ha dado lugar a la publicación de los siguientes artículos (ANEXOS 6 y 7):

- Berasategui B, Fonollosa A, Artaraz J, Ruiz-Arruza I, Ríos J, Matas J, Llorenç V, Diaz-Valle D, Sastre-Ibañez M, Arriola-Villalobos P, Adan A. Behavior of hyperreflective foci in non-infectious uveitic macular edema, a 12-month follow-up prospective study. BMC Ophthalmol. 2018 Jul 20;18(1):179.
- Matas J, Llorenç V, Fonollosa A, Esquinas C, Diaz-Valle D, Berasategui B, Mesquida M, Artaraz J, Rios J, Adan A. Predictors for functional and anatomic outcomes in macular edema secondary to non-infectious uveitis. PLoS One. 2019 Jan 24;14(1).

A mis Directores, Álex y Javier

Siendo franca, la investigación nunca ocupó un lugar prioritario en mis planes de desarrollo profesional. Surgió, como tantas otras cosas buenas en mi vida, de manera inesperada. Al igual que en esas ocasiones no dejé pasar aquel tren y es que *al final de la vida sólo nos arrepentiremos de lo que no hicimos*. Con tenacidad y muchos madrugones aquel trabajo de residente voluntariosa fraguó esta Tesis Doctoral. Ahora que me dedico a escribir estas palabras y a reflexionar sobre el estudio realizado, me doy cuenta de que por fin he entendido el método científico para desarrollar una hipótesis; y he incorporado la crítica científica, para ser rigurosa con mis propias averiguaciones y las de otros. De nuevo con franqueza debo decir que estoy contenta con el resultado del trabajo de estos años y animada a continuar investigando.

Cuando pienso en quién me ha empujado en este reto la lista de agradecimientos se torna extensa:

Debo empezar por Álex Fonollosa y Javier Araiz, mis Directores. Ellos me han ayudado en el planteamiento, desarrollo y consecución desde el primer momento al último. Gracias Javier por tu serenidad, por ofrecermme tu ayuda cada vez que nos encontrábamos y por echarme siempre un cable en las gestiones universitarias. Gracias Álex, porque tú eres realmente el responsable de despertar mis ganas de investigar. Gracias por tu disposición continuada, tus *translations* y por aportarle siempre algo bueno a las innumerables revisiones que te fui pasando, de este trabajo y de otros previos con los que “triunfamos” en Valencia, en Barcelona y en San Francisco. Porque llegamos casi a la vez al Servicio de Oftalmología de Cruces, sufriste mis inocentadas, tienes la misma edad que mi hermano y nos queda en el tintero la Batita, he de decirte que siempre serás especial.

Un lugar destacado en estos agradecimientos lo ocupa Roberto Fdez Hermida, mi mentor en la Órbita. El Profesor que de manera altruista ha empleado los últimos 8 años en customizar un *fellowship* interminable. Responsable de que hoy en día disfrute tanto de la Oculoplástica. Gracias también por haber contado conmigo en los dos libros que compartimos como autores. Gracias por tus ánimos y los días de coaching regados con té.

Al equipo del Hospital Clínic con Alfredo Adán al frente, motor del Proyecto de Investigación en Salud que fue el germen de esta Tesis Doctoral.

Al grupo del Hospital Clínico San Carlos, con David Díaz Valle en cabeza, por remitir las imágenes de TCO y los datos siempre a tiempo.

Quiero agradecerle también a mi jefa del Hospital de Cruces, Nerea Martínez Alday, por su confianza, por concederme el permiso para escribir este trabajo y por “dejarme hacer” en Oculoplástica.

A Juan Durán, por entender mi necesidad de tiempo libre y haber sido flexible en ICQO estos últimos años en los que he desarrollado mi faceta académica.

A Jaime Echevarría y Marta Galdós. Dos grandes compañeros de Cruces a los que admiro y que me hubiese gustado que ocupasen otro lugar en esta Tesis. Gracias Jaime por preocuparte de mis progresos con los puntos y responder todas mis dudas. Gracias Marta por tu disposición a ayudarme.

A mi madre, Emi, una luchadora incansable, siempre optimista, que no deja de animarme para seguir, sin dar un paso atrás ni para coger impulso.

Y muy especial, a Quique, que me lleva *a rueda* por la carretera y por la vida que compartimos. Gracias por hacerme reír cada día y levantarme el ánimo incluso los días duros de estudio y redacción.

¡Gracias a todos!

ABREVIATURAS

AIJ	artritis idiopática juvenil
AR	artritis reumatoide
AV	agudeza visual
AVLmc	agudeza visual lejana mejor corregida
BHR	barrera hematorretiniana
CB	células bipolares
CCG	capa de células ganglionares
CEC	células endoteliales de la córnea
CFN	capa de fibras nerviosas
CG	células ganglionares
CH	células horizontales
CM	células de Müller
CMV	Citomegalovirus
CNE	capa nuclear externa
CNI	capa nuclear interna
CPE	capa plexiforme externa
CPI	capa plexiforme interna
DMAE	degeneración macular asociada a la edad
DNE	desprendimiento neuroepitelial
EAS	espondiloartropatías seronegativas
EB	enfermedad de Best
ED	exudados duros
EDI	enhanced high definition single-line raster
EEG	ecuaciones estimadas generalizadas
EII	enfermedad inflamatoria intestinal

EM	edema macular
EMD	edema macular diabético
EMU	edema macular uveítico
EMu	esclerosis múltiple
EMUNI	edema macular uveítico no infeccioso
EPR	epitelio pigmentario de la retina
FO	fondo de ojo
FR	fotorreceptores
GMC	grosor macular central
HA	humor acuoso
HTIO	hipertensión intraocular
HTLV-1	virus linfotrópico humano de células T
IL-1β	Interleucina 1 β
IL-10	Interleucina 10
IL-11	Interleucina 11
IL-17	Interleucina 17
IL-22	Interleucina 22
IL-23	Interleucina 23
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IUSG	International Uveitis Study Group
LB	linfocitos B
LES	lupus eritematoso sistémico
LT	linfocitos T
MER	membrana epirretiniana
MLE	membrana limitante externa
MLI	Membrana limitante interna

NO	óxido nítrico
ORV	obstrucción de rama venosa
PHR	puntos hiperreflectivos
PIO	presión intraocular
RNS	retina neurosensorial
ROS	radicales libres de oxígeno
RP	retinosis pigmentaria
SUN	Standardization of Uveitis Nomenclature
TCO	tomografía de coherencia óptica
TM	telangiectasias maculares
TNF	factor de necrosis tumoral
Tregs	linfocitos T reguladores
UA	uveítis anterior
UI	uveítis intermedia
UNI	uveítis no infecciosa
UP	uveítis posterior
VEGF	factor de crecimiento endotelial vascular
VHS	virus Herpes Simple
VHZ	virus Herpes Zóster
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
VKH	Sd. Vogt-Koyanagi-Harada
ZAF	zona avascular foveal
α-MSH	hormona estimulante de los melanocitos α

FINANCIACIÓN DE LA PRESENTE TESIS

Este estudio resultó de un Proyecto de Investigación en Salud financiado por el “Ministerio de Sanidad, consumo y bienestar social” de España, “Instituto de Salud Carlos III”, mediante el “Fondo de Investigación en Salud” (PI13/00217, PI17/00316, and RD16/0008). Dicho proyecto recibió el nombre “Estudio de factores clínicos, hallazgos de tomografía de coherencia óptica y biomarcadores como factores pronósticos de la agudeza visual en el edema macular secundario a uveítis”.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. ANATOMÍA DE LA RETINA, VÍTREO Y ÚVEA.....	9
1.2. UVEÍTIS.....	14
1.2.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.....	14
1.2.2. CLASIFICACIÓN.....	15
1.2.3. ETIOLOGÍA.....	20
1.3. UVEÍTIS NO INFECCIOSAS.....	23
1.3.1. FISIOPATOGENIA: PAPEL DE LAS CÉLULAS Y CITOCINAS.....	23
1.3.2. HALLAZGOS SEROLÓGICOS Y EN HUMOR ACUOSO/VÍTREO..	29
1.3.3. DIAGNÓSTICO DIRIGIDO.....	30
1.3.4. COMPLICACIONES.....	31
1.3.5. EDEMA MACULAR UVEÍTICO NO INFECCIOSO.....	33
1.3.6. TRATAMIENTO.....	36
1.3.7. PAPEL DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN LA UVEÍTIS NO INFECCIOSA.....	42
1.3.8. PUNTOS HIPERREFLECTIVOS.....	44
2. HIPÓTESIS.....	51
3. OBJETIVOS.....	55
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	59
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	61
4.1.1. TIPO DE ESTUDIO.....	61
4.1.2. CENTROS PARTICIPANTES.....	61
4.1.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	61
4.1.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	62
4.1.5. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA.....	62
4.1.6. VARIABLES MEDIDAS.....	65
4.2. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS.....	66
4.2.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	66

4.2.2.	PLAN DE VISITAS.....	66
4.2.3.	HOJA DE EVALUACIÓN OFTALMOLÓGICA.....	59
4.2.4.	CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS ELECTRÓNICO.....	67
4.3.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	73
4.4.	ANEXOS.....	74
5.	RESULTADOS.....	75
5.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN.....	77
5.1.1.	GÉNERO Y EDAD.....	77
5.1.2.	CLASIFICACIÓN ANATÓMICA Y ETIOLÓGICA DE LAS UVEÍTIS NO INFECCIOSAS.....	77
5.1.3.	ACTIVIDAD INFLAMATORIA.....	79
5.1.4.	TRATAMIENTO RECIBIDO.....	79
5.1.5.	CURSO CLÍNICO DE LA AGUDEZA VISUAL Y DEL GROSOR MACULAR CENTRAL.....	80
5.1.6.	CURSO DEL NÚMERO Y DISTRIBUCIÓN DE LOS PUNTOS HIPERREFLECTIVOS.....	82
5.2.	ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LOS HALLAZGOS EN SD-OCT EN LA AGUDEZA VISUAL Y EL GROSOR MACULAR CENTRAL.....	85
6.	DISCUSIÓN.....	91
6.1.	DISCUSIÓN DEL MÉTODO.....	93
6.2.	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	82
6.2.1.	INFLUENCIA DEL NÚMERO Y DE LA DISTRIBUCIÓN DE LOS PUNTOS EN EL GROSOR MACULAR CENTRAL.....	95
6.2.2.	COMPORTAMIENTO DE LOS PUNTOS EN EMUNI.....	96
6.2.3.	ETIOLOGÍA DE LOS PHR.....	97
6.2.4.	INFLUENCIA DEL NÚMERO Y DE LA DISTRIBUCIÓN DE LOS PUNTOS EN LA AV.....	99
7.	PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	101
8.	FUTURAS INVESTIGACIONES.....	105
9.	RESULTADOS Y OBJETIVOS.....	109

10.CONCLUSIONES.....	113
BIBLIOGRAFÍA.....	117
ANEXO 1 (consentimiento informado)	
ANEXO 2 (plantilla de examen en la visita basal)	
ANEXO 3 (plantilla de examen en visitas sucesivas)	
ANEXO 4 (eCRD)	
ANEXO 5 (comunicación oral)	
ANEXO 6 (artículo 1)	
ANEXO 7 (artículo 2)	

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Anatomía de la retina, vítreo y úvea

RETINA

Retina, del latín *rete*, significa red. Término empleado por Galeno en el siglo II d.C. tras tomar de Herophilos la “red que rodea al pescado” y traducirla. Posteriormente, en el siglo XII en la escuela de traductores de Toledo se recogió la palabra *retina* tal y como hoy la empleamos. (Diccionario de términos médicos. Real Academia Nacional de Medicina. Editorial Médica Panamericana. 2012)

La retina es una delicada estructura multicapa celular, escasamente vascular, que recubre la cara interna y posterior del ojo, adhiriéndose firmemente a la cabeza del nervio óptico en su parte más posterior, y a la ora serrata en la más anterior. Se divide en una zona central (mácula) delimitada por la arcada vascular temporal superior hacia craneal, y por la arcada vascular temporal inferior caudalmente; y en una zona periférica, por fuera de dichas arcadas temporales. *Grosso modo* está compuesta por tres capas de cuerpos celulares neuronales y dos de sinapsis, todas ellas soportadas por las células de Müller (CM).

La luz, a lo largo de su camino por las distintas capas y antes de alcanzar a los fotorreceptores (FR), se encontrará en las células ganglionares (CG) y en algunas bipolares (CB), con pigmentos como la luteína y la zeaxantina que protegerán del dañino estrés oxidativo filtrando las longitudes de onda más azules causantes de fototoxicidad.

Histológicamente, dividida en 10 capas que se enumeran a continuación de la más superficial o interna, a la más profunda o externa: (Ramón y Cajal, 1899)

1. Membrana limitante interna (MLI)

Constituida por las extensiones de las CM que forman una banda en contacto con la hialoides posterior del vítreo. Las CM son las células gliales más abundantes, responsables de dar soporte a las células neuronales y las únicas que abarcan todo el espesor retiniano. El conjunto de células gliales se caracteriza por intervenir en la

homeostasis retiniana normal sin establecer contactos sinápticos. Contienen receptores en sus membranas celulares que les permiten controlar el microambiente retiniano liberando por ejemplo citocinas.

2. Capa de fibras nerviosas (CFN)

Capa desmielinizada de axones de las CG dispersas por toda la retina y que se dirigen hacia el nervio óptico, y de allí al cuerpo geniculado lateral.

3. Capa de células ganglionares (CCG)

Contiene los núcleos tanto de las CG, como de astrocitos, células amacrinas, células endoteliales y pericitos.

4. Capa plexiforme interna (CPI)

Resultado de la sinapsis de CB, CG y amacrinas. Las bipolares, que se extienden verticalmente desde la capa plexiforme externa (CPE) a la CPI, son las responsables de transmitir la señal desde los FR a las CG y a las amacrinas. Éstas, carentes de axón, interactúan con CB y CG transmitiendo la señal entre ambas. En esta capa es donde principalmente se integra el movimiento.

5. Capa nuclear interna (CNI)

Formada por los cuerpos de CB, células horizontales (CH), amacrinas y CM. Las CH comparten función con las amacrinas ayudando en el procesamiento de la información de los FR. Contactan con todos los conos cercanos y con varios bastones a distancia gracias a sus múltiples dendritas y largo axón. Envían señales de retroalimentación a los FR y de inhibición a las CB.

6. Capa plexiforme externa (CPE)

Resultado de la sinapsis de los FR con una CB y dos CH. También se halla en esta capa una red de pequeñas proyecciones que conectan conos entre sí, y conos con bastones. En esta capa es donde se procesa la información estática.

7. Capa nuclear externa (CNE)

Contiene los cuerpos celulares de los FR: conos y bastones. Más de la mitad de los conos se encuentran en la mácula y dentro de ésta, en la foveola sólo se localizan 2 de los 3 subtipos: los conos sensibles a la luz roja y a la luz verde. Los conos azules se distribuyen densamente en el área parafoveolar. Los bastones, por su parte, son los FR más abundantes con un pico de densidad a 4,5 mm de la fovea, estando ausentes en la misma. Los FR son responsables de transformar la señal luminosa en impulso nervioso empleando para ello un pigmento fotosensible ubicado en el segmento externo próximo al epitelio pigmentario de la retina (EPR). Este pigmento está constituido por 2 elementos: el 11-cis retinol, un cromóforo derivado de la vitamina A, y por otro lado, una proteína llamada opsina que será específica según se trate de un cono o de un bastón. En el caso de estos últimos, al conjunto se le llama específicamente rodopsina.

8. Membrana limitante externa (MLE)

Formada por la unión de las membranas celulares de las CM y los segmentos internos de los FR.

9. Capa de conos y bastones

Constituida por los segmentos internos y externos tanto de conos como de bastones.

10. Epitelio pigmentario de la retina (EPR)

Se trata de una monocapa de células cargadas de gránulos de melanina (melanosomas) unidas firmemente entre sí mediante complejos sistemas de unión laterales (*zonulae occludens* y *zonulae adherens*). Responsables de múltiples funciones esenciales: constituye la barrera hematorretiniana (BHR) externa aislando selectivamente a la retina de la circulación coroidea pero permitiendo el paso de agua, iones y metabolitos; fagocita los restos de los segmentos externos de los FR que se renuevan a diario y participa en el metabolismo de la vitamina A; contribuye al trofismo de los FR de manera que si se destruye la capa de FR se atrofia; funciona como antioxidante captando los radicales libres de oxígeno (ROS); y absorbe el exceso de radiación sirviéndose de la melanina.

Topográficamente, la retina se divide en una zona central denominada mácula, y en la retina periférica. La mácula presenta unas características histológicas y funcionales que la diferencian del resto del tejido retiniano:

La mácula representa el área de máxima importancia funcionalmente hablando ya que es la responsable de la agudeza visual fina de un individuo, de la diferenciación de formas y colores y de la estereopsis (Sachdeva RP. 1983). Se caracteriza histológicamente por presentar 2 o más capas de CG y por contener altas concentraciones de los pigmentos xantófilos: luteína y zeaxantina, que le confieren un color amarillento responsable de la denominación *mácula lútea*. El área central de la mácula o *fóvea anatómica* que mide 1,5 mm de diámetro, coincide con la terminación de la vasculatura principal, tiene un grosor que supone la mitad del resto de la retina al carecer de la CFN, de la CCG y de la CPI. Esta región contiene una altísima densidad de conos llegando a los 140.000/mm². Su coloración es más oscura que la de la periferia debido a un EPR más alto y más cargado de melanina. En su centro se halla la foveola con un diámetro de 0,2-0,5 mm y el menor grosor retiniano a expensas solamente de los conos paralelos entre sí, y de escasas CM, que asegura la mayor agudeza visual (AV) y la mayor sensibilidad al reducir al mínimo el trayecto de paso de la luz hasta los FR. Por el contrario, el borde foveal presenta el mayor grosor retiniano al acoger a las CB y a las CG desplazadas periféricamente de la foveola. Otra característica de esta área central es la carencia de pigmento xantófilo.

La retina se nutre principalmente gracias a la coroides, una red de vasos situada entre aquélla y la esclera. Este entramado vascular no penetra, en condiciones normales, en el espesor de la retina gracias a la existencia del EPR. En el caso de la mácula, son las terminaciones distales de las arterias ciliares cortas junto a la coroides subyacente las responsables de la vascularización. Específicamente en la fóvea, las 400 micras centrales corresponden a la denominada Zona Avascular Foveal (ZAF) cuyos conos se nutren únicamente de la coriocapilar inferior. Esta coroides central tiene la peculiaridad de presentar el mayor flujo sanguíneo y de perfusión con una relación arteriola:vénula de 3:1 que asegura la irrigación de los conos, pero que también explica en parte el mayor riesgo de edema de esta zona respecto al resto de la retina.

VÍTREO

Se trata de un gel de unos 4 ml ópticamente transparente compuesto en un 99% por agua, siendo el 1% restante la combinación de escasos hialocitos de Balasz -que producen y segregan ácido hialurónico- con fibras de colágeno tipo 2, ácido ascórbico, proteínas solubles y algún que otro astrocito y célula glial. La proporción de estos elementos difiere según el vítreo sea más central o más periférico. En este segundo caso hablamos de corteza y es allí donde se encuentra una mayor densidad tanto del ácido hialurónico como del colágeno, que además se orienta en paralelo al tejido adyacente. El ácido ascórbico procedente del epitelio ciliar regula la concentración de oxígeno en el gel vítreo, siendo ésta inversamente proporcional a la concentración de aquél.

ÚVEA

Es el principal compartimento vascular del ojo adherido a la esclera en tres puntos únicamente: el espolón escleral, la salida de las venas vorticosas y el nervio óptico.

Se compone de tres partes bien diferenciadas:

1. Iris

Constituye la extensión más anterior del tracto uveal. Está formado por vasos sanguíneos, tejido conectivo, melanocitos, células pigmentadas y dos músculos, uno dilatador y otro esfínter, responsables de la movilidad del diafragma iridiano y el consecuente cambio del diámetro pupilar. Divide el segmento anterior ocular en una cámara anterior y otra posterior entre las que circula libremente el humor acuoso.

2. Cuerpo ciliar

Estructura de morfología triangular en un corte transversal que se compone histológicamente del epitelio ciliar y del músculo ciliar. El epitelio ciliar se subdivide a su vez en la pars plana relativamente avascular, y en la pars plicata ricamente vascularizada y responsable de una de las funciones principales del cuerpo ciliar: la síntesis del humor acuoso. La segunda función es la acomodación del cristalino combinando la unión de sus fibras zonulares a los procesos ciliares o repliegues de la pars plicata, así como, la contracción del músculo.

3. Coroides

Corresponde a la parte posterior de la úvea y se encarga de nutrir la retina externa haciendo pasar la sangre procedente de las arterias ciliares posteriores largas y cortas, y de las arterias ciliares anteriores perforantes, de su capa más externa de vasos de gran calibre (capa de Haller), a la intermedia de mediano calibre (capa de Sattler), hasta la coriocapilar o capa más interna de capilares fenestrados situados inmediatamente por debajo del EPR y separado de él solamente por la membrana de Bruch resultante de la fusión de la membrana basal del EPR y de la coriocapilar. Su estroma alberga también melanocitos –que contribuyen a la absorción lumínica-, macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. La sangre procedente de la irrigación retiniana drena a través del sistema de las venas vorticosas hacia la vena oftálmica superior. Como peculiaridad, el flujo sanguíneo de la coroides es elevado en comparación con otros tejidos corporales lo que supone que el contenido de oxígeno de la sangre venosa sea sólo un 2-3% más bajo que el de la sangre arterial. Esto que *a priori*, podría parecer algo positivo, le supone un estrés oxidativo añadido al EPR.

1.2. Uveítis

1.2.1. Definición y epidemiología

La uveítis es una inflamación de uno o más de los tres constituyentes de la úvea: el iris, el cuerpo ciliar y/o la coroides, que puede extenderse a la retina, el vítreo, el nervio óptico o a la esclera adyacentes. Por tanto, puede considerarse uveítis cualquier inflamación intraocular. Esto conduce a englobar bajo este término múltiples procesos inflamatorios de etiopatogenia, presentación, evolución y tratamiento variables.

Es responsable del 10 - 15% de la ceguera en países desarrollados, y se le atribuye una incidencia de 17-52 casos por 100.000 habitantes según algunos autores, aunque las cifras publicadas son heterogéneas (Gritz DC, 2004; Díaz Valle et al, 2007; GEMU, 2011).

Se presenta a cualquier edad, siendo más frecuente en pacientes jóvenes o de mediana edad (tercera a quinta décadas de la vida), lo que hace que tenga una importante repercusión social y económica al darse en períodos activos de la vida tanto profesional

como personalmente. En España se estima una incidencia de 15-50 casos por cada 100.000 habitantes, y una prevalencia de 38-140 casos por cada 100.000 habitantes (Cuiña et al., 2014).

1.2.2. Clasificación

La diversidad de patologías amparadas bajo el término uveítis ha dado lugar al desarrollo de varios sistemas de clasificación con el fin de facilitar su estudio.

La primera recomendación en cuanto a la evaluación de las múltiples inflamaciones intraoculares como un único grupo de enfermedad surgió en 1987 de la mano del International Uveitis Study Group IUSG que publicó una novedosa clasificación basada en la localización anatómica (Bloch-Michel, 1987).

Posteriormente, en 2005 otro grupo denominado The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group publicó dicha clasificación anatómica con ciertos matices añadidos a la primera en cuanto a nomenclaturas, escalas de gradación de la inflamación, directrices de documentación de complicaciones, de evolución y comunicación de resultados (Jabs et al., 2005). Tres años después, en 2008, de nuevo el IUSG publicó una nueva clasificación clínica que facilitaría la inclusión de pacientes en futuros ensayos así como la elaboración de guías clínicas (Deschenes, 2008).

Actualmente la clasificación anatómica incluye cuatro grupos (tabla 1):

1. La **uveítis anterior (UA)**, cuando la inflamación se localiza en la cámara anterior del ojo (espacio bañado por humor acuoso entre la córnea y el cristalino) y/o el vítreo retrolental más anterior. Incluye las iritis, iridociclitis y las ciclitis anteriores.
2. La **uveítis intermedia (UI)**, cuando se localiza en el vítreo principalmente. El grupo SUN introdujo el término *pars planitis* para referirse específicamente a las UI idiopáticas asociadas a bancos de nieve o *snowbanks* (placa exudativa o fibrovascular en retina inferior más frecuentemente) y/o bolas de nieve o *snowballs* (colección focal

blanquecina de células inflamatorias y exudados con predilección por la retina inferior). Por tanto, una inflamación del vítreo de causa conocida nunca será una *pars planitis* sino una UI.

3. La **uveítis posterior (UP)**, cuando afecta a la retina, coroides o a la retina y al nervio óptico. Dentro de este grupo se encuentran las coroiditis bien focales, bien multifocales, bien difusas; las retinitis, retinocoroiditis y coriorretinitis. En estas dos últimas la región anatómica que aparece en primer lugar es la que se afecta de manera más importante. También se engloban en posteriores las neurorretinitis, cuando aparecen inflamadas la papila y la retina adyacente; y las vasculitis, cuando se asocia envainamiento, oclusión vascular o fuga de contraste durante una angiografía fluoresceínica.
4. La **panuveítis**, cuando la inflamación afecta por igual a los distintos compartimentos del ojo sin predominancia de ninguno en particular.

TIPO	LOCALIZACIÓN	SUBTIPO
UVEÍTIS ANTERIOR	Cámara anterior	Iritis Iridociclitis Ciclitis anterior
UVEÍTIS INTERMEDIA	Vítreo	Pars planitis Ciclitis posterior Hialitis
UVEÍTIS POSTERIOR	Retina o coroides	Coroiditis focal/multifocal/difusa Coriorretinitis Retinocoroiditis Retinitis Neurorretinitis
PANUVEÍTIS	CA, vítreo y retina o coroides	

Tabla 1. Clasificación anatómica tomada del grupo de trabajo SUN de 2005

Como se ha comentado previamente, el grupo SUN en 2005 incorporó una clasificación “evolutiva” atendiendo a tres aspectos (tabla 2):

1. El **inicio**, bien brusco, bien progresivo.
2. La **duración**, bien limitada a un máximo de 3 meses, bien persistente si de más de 3 meses.
3. El **curso**, bien aguda si se trata de una inflamación brusca y limitada, bien recurrente si se trata de episodios repetidos pero separados por períodos de inactividad sin tratamiento de más de 3 meses, bien crónica, si la recurrencia se da antes de los 3 meses sin tratamiento. Se define remisión como la ausencia de actividad durante 3 meses o más. Esta ausencia de actividad hace referencia a la no detección de células durante la biomicroscopía.

CATEGORÍA	DESCRIPTOR	COMENTARIO
INICIO	Brusco Paulatino	
DURACIÓN	Limitada Persistente	≤ 3 meses de duración > 3 meses de duración
CURSO	AGUDA RECURRENTE CRÓNICA	Episodio de inicio súbito y duración limitada Episodios repetidos separados por períodos de inactividad sin tratamiento ≥ 3 meses Uveítis persistente con recurrencia < 3 meses sin tratamiento

Tabla 2. Clasificación atendiendo a la evolución tomada del grupo de trabajo SUN de 2005

Dicho grupo también incorporó nuevas gradaciones de la inflamación muy útiles a la hora del seguimiento y de la caracterización de cada caso. Propuso sendas clasificaciones de la celularidad en la cámara anterior (tabla 3), de la presencia de proteínas (flare) en la cámara anterior (tabla 4), de la turbidez vítrea (tabla 5) y de la actividad de la inflamación (tabla 6).

GRADO	CÉLULAS POR CAMPO DE 1x1 mm EN LH
0	<1
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	50

Tabla 3. Gradación de la celularidad en cámara anterior tomada del grupo de trabajo SUN de 2005

GRADO	CÉLULAS POR CAMPO DE 1x1 mm EN LH
0	<1
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	50

Tabla 4. Gradación de las proteínas (flare) en cámara anterior tomada del grupo de trabajo SUN de 2005

GRADO	VITRITIS	SIGNOS
0	Nula	Ninguno
0,5+	Mínima	PP claramente visible
1+	Leve	Papila y vasos nítidos, CFN borrosa
2+	Moderada	Papila y vasos borrosos
3+	Severa	Sólo se ve papila
4+	Muy severa	No se ve la papila

PP= polo posterior

Tabla 5. Gradación de la turbidez vítrea tomada del grupo de trabajo SUN de 2005

GRADO	DESCRIPCIÓN
Inactiva	No células
Empeoramiento	↑2 grados de inflamación
Mejoría	↓2 grados de inflamación o paso a grado 0
Remisión	Inactividad >3 meses tras stop de tratamiento

Tabla 6. Clasificación del grado de actividad de la uveítis según el grupo SUN

Por último, en 2008 se incorporó a las clasificaciones ya publicadas, otra nueva de tipo clínico basado en la etiología (Deschenes, 2008):

1. **Infeciosa.** Aquellas uveítis bacterianas, víricas, micóticas o parasitarias.
2. **No infecciosa.** Las asociadas a una enfermedad sistémica conocida o las que no lo están y se consideran enfermedades propiamente oculares.
3. **Síndromes de *mascarada*,** neoplásicos y no neoplásicos. Lo constituyen un grupo de enfermedades oculares no inflamatorias pero que se presentan como si de uveítis se trataran. A menudo, clasificados como uveítis crónicas idiopáticas, la tardanza en su diagnóstico y tratamiento conducen con frecuencia a un pronóstico funcional ocular y vital del paciente comprometidos. El paradigma de los síndromes “mascarada” es el linfoma vitreoretiniano.

Otros factores descriptivos importantes a estudiar que complementan las clasificaciones arriba mencionadas son los siguientes:

1. **Lateralidad:** uni o bilateral
2. **Tipo granulomatoso o no granulomatoso**
3. **Edad, sexo, raza**
4. **Hábitos tóxicos**

La caracterización de la uveítis a estudio atendiendo a las clasificaciones elaboradas por dichos grupos especializados de trabajo permitirá acotar el diagnóstico diferencial, tan amplio *a priori*, orientando el caso etiológica y terapéuticamente, así como, permitiendo vaticinar un pronóstico funcional.

1.2.3. Etiología

La inflamación del tracto uveal puede deberse a dos tipos de causas (infecciosa y no infecciosa), extensible a una tercera (Síndrome de mascarada) si somos más laxos en cuanto a que no se trata de una verdadera inflamación.

Las uveítis **infecciosas** son aquellas secundarias a virus (Herpes simple VHS, Herpes zóster VHZ, Citomegalovirus CMV, Virus linfotrópico humano de células T HTLV-1, Virus de la inmunodeficiencia humana VIH, Rubeola, Sarampión, Parotiditis), bacterias (Tuberculosis, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, Brucelosis, *Mycobacterium leprae*, *Bartonella henselae*, *Tropheryma whipplei*), hongos (Histoplasmosis, *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Aspergillus*, *Coccidioides immitis*) o parásitos (*Toxoplasma gondii*, *Toxocara canis*, *Onchocerca volvulus*, *Cysticercus cellulosae*).

Las uveítis **no infecciosas**, que nos ocuparán el estudio original que ha motivado esta Tesis Doctoral, las componen un grupo muy amplio y heterogéneo de enfermedades a veces con manifestaciones extraoculares dentro del contexto de una enfermedad sistémica.

Dada la complejidad y extensión de las patologías incluidas en este grupo de uveítis no infecciosas (UNI), nos valdremos de dos clasificaciones para hacer más sencilla la descripción. Por un lado, clasificaremos estas inflamaciones oculares atendiendo a la localización anatómica y a la forma de presentación; por otro lado, atendiendo a la asociación de manifestaciones sistémicas o bien, a que se trate de uveítis como enfermedad propiamente ocular.

1. LOCALIZACIÓN ANATÓMICA Y FORMA DE PRESENTACIÓN:

1.1. UVEITIS ANTERIOR

A. Aguda de gran intensidad:

- Espondiloartropatías seronegativas (espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, síndrome de Reiter...)
- HLA-B27 positivas
- Idiopática

A. Aguda de intensidad moderada:

- Sarcoidosis

- Traumática
- Idiopática

B. Crónica :

- Asociada a artritis idiopática juvenil AIJ
- Iridociclitis heterocrómica de Fuchs
- Idiopática

-

1.1. UVEÍTIS INTERMEDIA

A. Leve/moderada:

- Sarcoidosis
- Esclerosis múltiple EM
- Linfoma intraocular
- Pars planitis

1.2. UVEÍTIS POSTERIOR

A. RETINITIS FOCAL

- Síndrome de enmascaramiento

B. RETINITIS MULTIFOCAL

- Sarcoidosis
- Síndrome de enmascaramiento

C. CORIORRETINITIS MULTIFOCAL

- Coroidopatía interna punteada
- Síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes
- Epiteliopatía pigmentaria placóide posterior multifocal aguda
- Coroiditis serpiginosa

D. CORIORRETINITIS+VITRITIS MULTIFOCAL

- Sarcoidosis
- Linfoma intraocular
- Enfermedad de Birdshot
- Coroiditis multifocal con panuveítis

E. CORIORRETINITIS+VITRITIS DIFUSA

- Sd. Vogt-Koyanagi-Harada completo/incomp/probable VKH
- Oftalmía simpática

F. VASCULITIS AISLADA

- Enfermedad de Eales

1.3. PANUVEÍTIS

- VKH completo/incomp/probable
- Enfermedad de Behçet
- Sarcoidosis
- Oftalmía simpática

2. UVEÍTIS CON/SIN ENFERMEDAD SISTÉMICA

2.1. CON ENFERMEDAD SISTÉMICA ASOCIADA

A. UVEÍTIS ANTERIOR

- Espondiloartropatías AR
- AIJ
- Sarcoidosis
- Policondritis recidivante

B. UVEÍTIS INTERMEDIA

- Esclerosis múltiple EM

C. UVEÍTIS POSTERIOR

- Lupus Eritematoso Sistémico LES
- Síndrome de Cogan

D. PANUVEÍTIS

- Enfermedad de Behçet
- VKH completa/incompleta

2.2. SIN ENFERMEDAD SISTÉMICA, SÓLO OCULAR

A. UVEÍTIS ANTERIOR

- Traumática

B. UVEÍTIS INTERMEDIA

- Pars planitis

C. UVEITIS POSTERIOR/PANUVEÍTIS

- Enfermedad de Birdshot
- VKH probable
- Oftalmía simpática

- Coroiditis multifocal con panuveítis
- Coroidopatía interna punteada
- Síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes
- Epiteliopatía pigmentaria placoide posterior multifocal aguda
- Coroiditis serpiginosa
- Enfermedad de Eales

1.3. Uveítis no infecciosas

1.3.1. Fisiopatogenia: papel de las células y citocinas

El ojo se vale de diferentes estrategias para mantener el denominado privilegio inmunitario ocular y con ello, la visión. Dicho privilegio resulta de la propiedad inmunosupresora y antiinflamatoria de las células oculares. Regula la respuesta inmune innata (dependiente de la serie mieloide) y adaptativa (dependiente de la serie linfoide) mediante la ignorancia inmunológica, la tolerancia periférica a los antígenos derivados de los ojos, la conservación de un microambiente inmunosupresor intraocular y la generación de Linfocitos T reguladores (Treg).

Numerosos grupos de investigación centrados en la determinación serológica de citocinas y células de la inmunidad han investigado a cerca del papel de éstas en las uveítis. Los resultados no han sido concluyentes en muchos de los trabajos.

A. PAPEL DE LAS CÉLULAS

Papel inmunomodulador de los linfocitos t reguladores (treg)

Atendiendo a las células de la inmunidad existe un subtipo de células T denominado Linfocitos T Reguladores (Tregs) con un interés particular ya que se han visto, en modelos experimentales, relacionados con la modulación de otros linfocitos T autorreactivos en AR, LES, Sarcoidosis y EM. Específicamente los Tregs positivos para

los marcadores CD25 y para el factor de transcripción Forkhead box P3 (Foxp3) se originan en tejidos linfoides periféricos y se han hallado disminuidos en su porcentaje sérico en pacientes con UNI activa versus inactiva, además de en menor proporción en aquellos pacientes con uveítis con mala evolución y mala respuesta terapéutica (Keino et al., 2018). Y aún de una manera más específica, se ha visto que dichos Treg fuertemente positivos para Foxp3 presentan baja positividad para CD127 (receptor de la IL-17 proinflamatoria) y es esta población de células la de mayor efecto inmunosupresor (Liu et al., 2006). Las células T CD4+ reguladoras que se producen de forma natural derivadas del timo desempeñan un papel esencial en la prevención de enfermedades autoinmunes. Se ha demostrado que la depleción de Treg que expresan dicho factor de transcripción Foxp3 (específico de células reguladoras CD4+CD25+) antes de la inmunización con antígeno interfotorreceptor de unión a retinoides (IRBP) exagera el modelo experimental murino de uveítis humana (Grajewski et al., 2006). Otro estudio experimental asoció también estos TregFoxp3+ con la remisión de la uveítis (Silver et al., 2015).

Privilegio inmunitario ocular

Los mecanismos inmunosupresores que se conocen hasta el día de hoy son los tres siguientes:

1. MICROAMBIENTE: gracias al humor acuoso (HA), al vítreo, a la BHR de la retina ya las células parenquimatosas residentes.

- El humor acuoso y el gel vítreo tienen propiedades antiinflamatorias. El HA presenta hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH), el péptido intestinal vasoactivo y el TGF- β 2 todos ellos con propiedades inmunosupresoras (Taylor, 2007). Además, es capaz de inducir Tregs y de estimular la conversión de LT vírgenes o naïve en Tregs Foxp3 + a través del TGF- β y del ácido retinoico. A esto se suma la acción inmunosupresora local de las células endoteliales de la cámara anterior ya que evitan que las células T activadas expuestas a ellas logren adquirir una función efectora.
- BHR: las células del EPR presentan uniones estrechas entre sí creando esta barrera física que impide el paso de células desde la circulación sistémica a la retina (Sugita, 2009). Por otro lado, el EPR expresa moléculas

inmunosupresoras y sintetiza factores inmunomoduladores solubles que son capaces de mediar en la inflamación en el espacio subretiniano inhibiendo LT activos. En modelos experimentales de uveítis se ha objetivado la supresión de estas células por parte del EPR en presencia de IL-17 e interferón- γ (Ke et al., 2010).

- Células parenquimatosas: expresan por ejemplo el ligando CD95 que desencadena la apoptosis de las células inflamatorias.
- Células mieloides: como macrófagos y células microgliales. La mayoría de los macrófagos están restringidos a la córnea y al tracto uveal, donde son responsables de mantener la homeostasis al eliminar los detritus y las células muertas. Las células microgliales, por su parte, pueden mediar reacciones neuroinflamatorias locales.

2. TOLERANCIA PERIFÉRICA A LOS ANTÍGENOS DERIVADOS DE LOS OJOS: los antígenos presentes en la cámara anterior generan por un lado, una respuesta inmune sistémica mediada por linfocitos, pero por el otro, una inhibición de linfocitos CD4 + Th1 y Th2.

3. GENERACIÓN DE CÉLULAS T REGULADORAS (Tregs): mediante tres mecanismos que son la desviación inmune asociada a la cámara anterior, algunas células oculares (como las células endoteliales de la córnea CEC, y el EPR), y el HA (Sugita, 2009).

El EPR tiene la capacidad de convertir LT activos en Treg que expresan constitutivamente el factor de transcripción Foxp3 y que tienen la capacidad de suprimir la producción de citocinas, así como, de clones de LT en modelos experimentales de uveítis en ratones (Sugita et al., 2008). Este factor de transcripción controla el desarrollo y la actividad de las células T reguladoras CD4+ CD25+, una importante población linfocitaria implicada en la disminución de la expresión de las respuestas inmunitarias y la autotolerancia como se ha comentado anteriormente. Dentro de la población de Treg Foxp3 + humanas se han identificado 3 subclases: las CD25^{low}CD45RA⁺ + Treg en reposo, las CD25^{low}CD45RA⁻ no supresores y las CD25^{high}CD45RA⁻ activas. Estos TregFoxp3 resultan ser clave para muchos autores en enfermedades autoinmunes y en cáncer (Sakaguchi, 2004; Tanaka et al., 2017). De hecho, la mutación del gen responsable se ha asociado al Síndrome de disregulación inmunológica -

poliendocrinopatía - enteropatía ligada al cromosoma X. En esta enfermedad las TregFoxp3 están completamente ausentes en todo el cuerpo, lo que puede causar una autoinmunidad fatal que lleve a la muerte durante las primeras etapas de la vida si no se realiza un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Estos ejemplos demuestran que la deficiencia de Treg está relacionada con el inicio de la enfermedad autoinmune, y abren la puerta a su potencial terapéutico en la UNI.

El HA por su parte, mediado por el efecto sinérgico del TGF- β y del ácido retinoico, es capaz de inducir Tregs al promover la transformación de LT (Zhou et al., 2012).

Papel de la microglía

Existen tres tipos de células gliales en la retina neurosensorial: los astrocitos, las células de Müller y las células de la microglía. A la combinación de las dos primeras se le conoce como macroglía. Todas ellas, junto con los mastocitos coroideos, y las células del EPR tienen un fenotipo inmune y se activan localmente ante la inflamación que acompaña a la UNI.

Cuando dicha activación celular ocurre sin daño de la BHR, la inflamación ocular no suele ser detectada clínicamente y ocurre de una manera silenciosa denominada “para-inflamación”. Sin embargo, lo habitual es que la activación de dichas células se acompañe de la síntesis y liberación de histamina, Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) y citocinas proinflamatorias que favorecen la hiperpermeabilidad y por tanto, la ruptura de la BHR. La consecuencia será la aparición de edema macular (EM), por lo que el fluido intrarretiniano/subretiniano debe considerarse como un signo de uveítis.

Por su parte, la microglía, que en condiciones fisiológicas se halla solamente rodeando los vasos de la retina interna y con una conformación ramificada en todas direcciones, una vez activada por la inflamación ocular adquiere una forma redondeada, tras haber orientado las ramificaciones hacia un único polo, y migra hacia la retina externa. Durante esta migración libera TNF α , IL-1, VEGF y NO que aumentan la permeabilidad y alteran la función del EPR. También produce MCP-1, una quimioquina que atrae monocitos sistémicos, y disminuye la síntesis de citocinas antiinflamatorias (Daruich et al., 2018; Rao et al., 2003).

Se ha sugerido en modelos experimentales de uveítis autoinmune, que la microglía desempeña un papel clave como iniciador de la retinitis, de manera, que los leucocitos y

linfocitos sistémicos actuarían más tarde como coadyuvantes potenciando esa respuesta inmune deletérea (Rao et al., 2003; Okunuki et al., 2019).

B. PAPEL DE LAS CITOCINAS Y OTROS PRODUCTOS RELACIONADOS CON LA INFLAMACIÓN INTRAOCULAR

Las citocinas son proteínas de menos de 30 kDa. Suelen actuar como mensajeros intercelulares en la modulación de la respuesta inmune innata y adaptativa una vez se unen a los receptores específicos de las células diana adecuadas. Principalmente su producción corre a cargo de los linfocitos Th o CD4+, así como de los macrófagos.

Se han descrito asociadas de una manera positiva a UNI el TNF α , la IL-1 β , la IL-6, la IL-8, la IL-17 (Kuryltsiv et al., 2019). La IL-10 y la IL-11 también están asociadas, sin embargo, éstas son antiinflamatorias (Abu et al., 2019). El VEGF, una proteína señalizadora implicada en el edema macular uveítico (EMU) también se ha visto elevada en las UNI (Gulatii et al., 2011). Parece actuar no sólo estimulando la angiogénesis sino también aumentando la permeabilidad vascular al disminuir las uniones intercelulares como la *Zonula Occludens-1* (Fonollosa et al., 2019).

También son varios los estudios a cerca de la Somatostatina. Se han descrito la respuesta del EMU a su administración subcutánea; así como los niveles disminuidos en vítreo en el EMU crónico y en la inflamación quiescente (Papadaki et al., 2005; Fonollosa et al., 2012).

Las siguientes citocinas se han relacionado con la UNI (Kuryltsiv et al., 2019):

INTERLEUCINA 1 β (IL-1 β). Citocina producida mayoritariamente por monocitos y macrófagos. Proinflamatoria al actuar como quimiotáctico de leucocitos, amplificar la respuesta de neutrófilos, LT y LB y estimular la síntesis de IL-6. Acompaña a la ruptura de la BHR interna.

INTERLEUCINA 6 (IL-6). Secretada por la microglía. Interviene en la producción de inmunoglobulinas, en la diferenciación de LB, en la activación de LT citotóxicos y

células plasmáticas, modula la hematopoyesis y es la responsable, junto con la IL-1, de la síntesis de proteínas de fase aguda hepática, en especial fibrinógeno, por esta razón aumenta la velocidad de sedimento de eritrocitos. Su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF α . Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria. Altera la BHR al disminuir las uniones intercelulares endoteliales y aumentar la síntesis de VEGF.

INTERLEUCINA 8 (IL-8). Su síntesis se realiza en fibroblastos, células endoteliales, monocitos, macrófagos y células dendríticas. Es una citocina de la familia de las quimiocinas, de naturaleza proinflamatoria. Es un potente factor quimiotáctico de neutrófilos, regula la producción de proteínas de adhesión y la formación de lípidos bioactivos. Estimula la angiogénesis, favorece la permeabilidad vascular y amplifica la respuesta inflamatoria local.

INTERLEUCINA 11 (IL-11). Sintetizada y secretada por macrófagos. Regula negativamente las funciones de las citocinas TNF α , IL-1 β e IL-12, así como, la producción de óxido nítrico, por lo que atenúa la inflamación. Se encuentra elevada en el HA de la enfermedad de Behçet, en la sarcoidosis, la uveítis asociada a HLA B-27 y en el síndrome de VKH.

INTERLEUCINA 10 (IL-10). Conocida como factor de inhibición de la síntesis de citocinas (CSIF). Se trata de una citocina con propiedades antiinflamatorias capaz de inhibir la síntesis de citocinas proinflamatorias por los LT y los macrófagos.

INTERLEUCINA 17 (IL-17). Sintetizada por LT cooperadores o Th17. Se han identificado 6 subclases, de las cuales, la IL-17A participa en los procesos de autoinmunidad. De naturaleza proinflamatoria, induce la expresión de IL-6 (Li et al., 2019).

INTERLEUCINA 22 (IL-22). Forma parte de la superfamilia de las IL-10 producida por LTh17. Participa en procesos autoinmunes.

INTERLEUCINA 23 (IL-23). Producida por macrófagos y células dendríticas. Es una citocina proinflamatoria que está involucrada en el mantenimiento de los LTh17.

TNF α . Su producción está relacionada con otros mediadores celulares como la IL-1 y endotoxinas bacterianas. A su vez, favorece la producción de IL-1 e IL-6. Proinflamatoria al activar localmente al endotelio vascular, y provocar su muerte, inducir la liberación de ON con la consecuente vasodilatación y aumentar la permeabilidad del EPR, que conduce al reclutamiento de células inflamatorias, inmunoglobulinas y del complemento, provocando la activación de los LT y LB. Es una de las primeras citocinas con efecto en la permeabilidad en ser liberada en el lugar de inflamación. Es la única citocina almacenada en los gránulos de los mastocitos.

FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL (VEGF). Producido en múltiples células estromales y parenquimatosas como células endoteliales o células musculares lisas vasculares. Existen 5 isoformas, de las cuales es el VEGF-A el más relacionado con patología oftalmológica. Estimula por un lado la angiogénesis, además de tener una acción proinflamatoria al ser quimiotáctico para macrófagos y granulocitos, y vasodilatador al inducir NO.

SOMATOSTATINA. Hormona sintetizada en el páncreas y en el SNC. Bloquea la síntesis/secreción de hormona del crecimiento en la adenohipófisis, además del eje hipotálamo-hipófisis -tiroides. Su déficit en vítreo se ha asociado a EMU crónico (Fonollosa et al., 2012).

1.3.2. Hallazgos serológicos y en humor acuoso/vítreo

Como ya se comentó anteriormente, específicamente los Tregs positivos para CD25 y para Foxp3 se han hallado disminuidos en su porcentaje sérico en pacientes con UNI activa, de mala evolución y pobre respuesta terapéutica. En cuanto a las citocinas, se han descrito típicamente asociadas de una manera positiva en sangre el TNF α , la IL1 β , la IL6, la IL8, la IL17 y el VEGF; sin embargo, la somatostatina vítrea se ha descrito disminuida en uveítis con EM crónico e inflamación quiescente.

1.3.3. Diagnóstico dirigido

Ante la firme sospecha de una causa no infecciosa, basándonos en los posibles orígenes de la uveítis previamente contemplados, orientaremos el despistaje con el fin de llegar a un diagnóstico cierto. Para ello determinaremos los atributos peculiares de la uveítis:

- a. ANTECEDENTES PERSONALES
 - Edad
 - Niños: AIJ, Pars planitis
 - Jóvenes: Pars planitis, Espondiloartropatías seronegativas, HLA-B27
 - Mediana edad: Sarcoidosis, Enf. De Behçet, VKH, Serpiginosa, Birdshot
 - Edad avanzada: idiopáticas, Mascarada, Serpiginosa
 - Sexo
 - Raza:
 - Mediterráneo : Behçet
 - Japón : VKH, Behçet
 - Afroamericano: Sarcoidosis
 - Antecedentes familiares
 - Signos/síntomas concomitantes
- b. FORMA DE PRESENTACIÓN
 - Aguda: Espondiloartropatías seronegativas, HLA-B27, VKH, Síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes, traumatismo
 - Crónica: Pars planitis, Sarcoidosis, Serpiginosa, AIJ, Birdshot, Linfoma intraocular, Oftalmía simpática
 - Granulomatosa: Sarcoidosis, Oftalmía simpática, VKH, EM
 - Típicamente unilateral: Sarcoidosis, Behçet
 - Localización anatómica (ver apartado 1.2.3. “Etiología”)
- c. HALLAZGOS EN BIOMICROSCOPIA
 - Queratouveítis: Sarcoidosis, Sd. Cogan, LES
 - Esclerouveítis: Sarcoidosis, Sd. Cogan, LES, Enf. Inflamatoria intestinal, Panarteritis nodosa, Granulomatosis de Wegener, Espondiloartropatías seronegativas, Behçet
 - Heterocromía de iris: Fuchs
 - Glaucoma : AIJ
 - Queratopatía en banda: AIJ
 - Hipopion: Espondiloartropatías seronegativas

- Vasculitis retiniana: LES, Panarteritis nodosa, Sarcoidosis, Birdshot, Enf. Eales, EM, Behçet, Wegener
- Retinitis: Sarcoidosis, Mascarada
- Coroiditis: Sarcoidosis, Serpiginosa, Birdshot, Coroiditis multifocal con panuveítis, VKH, Síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes, Linfoma, Eiteliopatía pigmentaria placoide posterior multifocal aguda
- Vitritis: Sarcoidosis, Birdshot, Coroiditis multifocal con panuveítis, VKH, Síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes, Linfoma
- Desprendimiento neurosensorial: VKH, LES, Coroidopatía interna punteada
- Papilitis: Sarcoidosis, VKH, Behçet, Eiteliopatía pigmentaria placoide posterior multifocal aguda, Mascarada, Panarteritis nodosa, Oftalmía simpática
- Hemorragias retinianas: Sarcoidosis, LES, Behçet, Panarteritis nodosa, Wegener

1.3.4. Complicaciones

La inflamación ocular mantenida en el tiempo suele acompañarse de complicaciones locales a menudo comunes tanto a las uveítis infecciosas como a las no infecciosas. Su concomitancia modifica el pronóstico de la enfermedad, es por ello importante identificarlas prontamente y tratarlas. A continuación describiremos dichas complicaciones:

- a. **CATARATA:** responsable de hasta el 40% del empeoramiento de la AV en pacientes con uveítis, y primera causa de intervención quirúrgica en estos (Chan et al., 2017). La uveítis se encuentra detrás de la facoesclerosis hasta en un 1,2% de todas las facoemulsificaciones (Chan et al., 2017). Y el pronóstico visual postoperatorio es peor que tras catarata senil. Se trata de una complicación frecuente en uveítis crónicas y en recurrentes por el propio curso de la patología inflamatoria, la presencia de sinequias posteriores, así como secundaria al tratamiento corticoideo bien tópico, bien sistémico.
- b. **GLAUCOMA:** la incidencia de glaucoma uveítico es del 10-20%. Se trata de un tipo de glaucoma secundario con habitual origen doble: un daño directo de la malla trabecular por sinequias o por células inflamatorias entre otras causas, asociado a una hipertensión intraocular (HTIO) córtico-respondedora. Esta asociación hace del uveítico un tipo de glaucoma difícil de manejar precisándose habitualmente tratamiento tópico

antihipertensivo, cirugía con frecuentes fracasos, e implante de dispositivos de drenaje (Ramdas et al., 2019).

c. **HIPOTONÍA:** entendida como la presión intraocular (PIO) menor de 8 mmHg y más asociada a UNI que a las infecciosas, y a las de localización anterior. La baja PIO se relaciona con el antecedente de facoemulsificación y la inflamación activa que provoca un agotamiento del cuerpo ciliar. La recuperación funcional del cuerpo ciliar una vez controlada la reagudización puede seguirse de una HTIO si hay afectación permanente del drenaje del humor acuoso (Daniel et al., 2012).

d. **SINEQUIAS ANTERIORES:** cicatrización y esclerosis de la malla trabecular secundario al depósito crónico de células y detritus inflamatorios en el ángulo que condiciona un glaucoma por cierre angular sin bloqueo pupilar.

e. **SINEQUIAS POSTERIORES:** adherencias inflamatorias del reborde pupilar a la cápsula anterior del cristalino más frecuentes en las uveítis anteriores y que pueden prevenirse asociando un midriático al tratamiento antiinflamatorio. Están relacionadas con la patogenia del glaucoma por cierre angular con bloqueo pupilar.

f. **QUERATOPATÍA EN BANDA:** depósito de calcio en la membrana de Bowman interpalpebral de origen desconocido pero asociado a uveítis crónicas. Se ha descrito su tratamiento mediante el empleo de queratectomía fototerapéutica y quelante EDTA (Nascimento et al., 2015).

g. **MEMBRANAS EPIRETINIANAS (MER):** más frecuentes en uveítis intermedia y posterior crónicas que en anterior probablemente debido a la mayor proximidad de la inflamación a la retina. Constituidas por un andamiaje de células inflamatorias a diferencia de las MER idiopáticas en las que participan células gliales y del EPR (Maitra et al., 2019).

h. **NEOVASCULARIZACIÓN RETINIANA:** presente en hasta un 2% de uveítis posteriores y panuveítis; sin embargo, rara en uveítis anterior e intermedia. Más frecuente en aquellas no infecciosas, tiene su origen bien en el estímulo que supone la propia inflamación para la angiogénesis, bien en la disrupción de la unión EPR-membrana de Bruch, bien en ambas simultáneamente. Suele acompañarse de líquido subretiniano (Wu et al., 2009). La respuesta a antiVEGF es satisfactoria, siendo el tratamiento de primera elección al igual que en la DMAE (Baxter et al., 2013).

i. **EDEMA MACULAR UVEÍTICO NO INFECCIOSO:** ver sección propia a continuación.

1.3.5. Edema macular uveítico no infeccioso

El edema macular uveítico no infeccioso (EMUNI) consiste en la acumulación macular de fluido intra/subretiniano en el contexto de una UNI. Es la primera causa de pérdida de AV en uveítis. La incidencia varía desde un 20% a un 70% de las uveítis según el método de estudio: ya sea la exploración del fondo de ojo mediante biomicroscopía, o mediante Tomografía Computerizada Óptica (TCO), respectivamente. Es más frecuente en adultos, en uveítis crónica y en uveítis intermedia, y se ha visto más asociado al sexo masculino en la espondilitis anquilosante (Accorinti et al., 2019).

La retina sana se mantiene relativamente deshidratada gracias a múltiples sistemas de drenaje tanto activos como pasivos. La acumulación de líquido resulta de un desequilibrio entre estos sistemas que regulan la entrada y salida de agua y solutos.

La red capilar que se extiende entre las arteriolas pre-capilares y las vénulas post-capilares, se organiza en tres capas en la retina interna:

- Superficial: en la CFN y CCG
- Intermedia: en el extremo interno de la CPI
- Profunda: en el extremo interno y externo de la CNI.

La retina externa que es avascular, se nutre desde la coroides también organizada en tres capas (véase 1.1. estructura).

No existe una red linfática como tal descrita, aunque sí unos vasos *pseudo-linfáticos* en la coriocapilar (Nickla et al., 2010).

Dentro de la mácula, la fovea es avascular y depende exclusivamente de la coriocapilar. El origen del fluido en el EM es extracelular y puede acompañarse también de fluido intracelular. El extracelular se acumula formando un EM cistoide. En caso de que se acumule en el espacio subretiniano, se hablará de desprendimiento neuroepitelial (DNE).

BARRERA HEMATORRETINIANA: REGULACIÓN DE LA ENTRADA DE FLUIDO

Se trata de una verdadera barrera física además de un sistema de drenaje activo de fluido que llega a la retina neurosensorial (RNS) desde el vítreo, los vasos retinianos y desde la coroides, accediendo al espacio subretiniano a través del EPR.

- BHR INTERNA. Constituida por las uniones intercelulares endoteliales –las más numerosas en el organismo humano junto al cerebro-, la ausencia de fenestraciones, el papel de la macroglía envolviendo los capilares y la presencia de pericitos en capilares y venas.
- BHR EXTERNA. Constituida por las uniones intercelulares de las células del EPR y la MLE formada por fuertes uniones entre CM y los segmentos internos de los FR.

El EPR supone una barrera más débil que la BHR interna, sin embargo, previene de manera eficaz el paso de agua y proteínas desde la circulación coroidea y favorece la salida de agua desde el espacio subretiniano gracias al gradiente osmolar.

MECANISMOS DE DRENAJE: REGULACIÓN DE LA SALIDA DE FLUIDO

Existen múltiples sistemas activos y pasivos de drenaje de agua, iones y de otras moléculas desde la retina al vítreo, a los vasos retinianos y a la coroides. Varias células (CM, EPR) disponen de transportadores. La propia RNS favorece el paso de agua de vítreo a espacio subretiniano y viceversa. La MLI no permite el paso de moléculas mayores de 150kD, y la MLE es también una importante barrera.

FISIOPATOGENIA DEL EDEMA MACULAR UVEÍTICO NO INFECCIOSO

Resulta de un desequilibrio entre el fluido que entra y sale de la RNS. El paso de proteínas al espacio extracelular provoca un arrastre de agua secundario al aumento de presión oncótica. Dicho desequilibrio resulta de tres fenómenos:

- Mayor entrada a través de la BHR interna secundaria a la disminución de las uniones intercelulares como consecuencia del $TNF\alpha$, metaloproteinasas (MMP-9), VEGF y activación de la microglía que secreta IL-6. Ocurre también una apoptosis de células endoteliales secundaria al incremento de $TNF\alpha$, y una pérdida de pericitos debida a la presencia de citocinas proinflamatorias y radicales libres de oxígeno. En un estudio realizado con angiografía se demostró el paso de moléculas de 4kD y 20kD en sujetos con uveítis, frente a la impermeabilidad en los controles sanos (Atkinson et al., 1991).
- Mayor entrada a través de la BHR externa secundaria a alteración del EPR y de la MLE lo que provoca el paso de líquido desde los vasos coroideos fenestrados al espacio subretiniano. El $TNF\alpha$ y la $IL-1\beta$ elevadas en las UNI provocan una disminución en el número de uniones intercelulares. En EMUNI se ha objetivado la presencia de DNE sugerente de fracaso de la BHR externa en aproximadamente el 50% de pacientes según algunas fuentes (Grajewski et al., 2016). También en EMUNI experimental se ha objetivado el papel de los mastocitos de la coroides liberando no sólo histamina, sino también citocinas proinflamatorias y quimioquinas entre otras sustancias favorecedoras de la inflamación (Godfrey et al., 1987).
- Defecto en el drenaje activo llevado a cabo por CM y EPR.

CONSECUENCIAS DEL EMUNI

La acumulación de líquido interfiere en la transmisión de fotones y con ello en la AV. El EM crónico puede provocar daños permanentes en la retina externa (segmentos externos de FR, MLE) y en la interna, que supongan un daño irreversible en la AV a pesar de la resolución del fluido.

El efecto deletéreo sobre la AV se debe en un primer momento a causas ópticas: la pérdida de la transparencia fisiológica retiniana, el cambio en el índice refractivo de las

capas retinianas y la mayor difracción de la luz. El EMU crónico conduce en la retina externa al adelgazamiento irreversible de la CNE, a la atrofia de los segmentos externos de los FR y de la zona elipsoide en conjunto. En la retina interna también tiene consecuencias ya que provoca una desorganización y pérdida de los límites entre sus capas detectable todo ello mediante TCO.

A pesar de los numerosos estudios publicados en torno al EMUNI, no existe una clara teoría que explique porqué en algunos casos de uveítis el EM se resuelve, sin embargo, en otros se cronifica o recurre.

El origen inflamatorio del EMUNI justifica el empleo de corticosteroides e inmunosupresores en el tratamiento de este tipo de edema macular.

1.3.6. Tratamiento de las uveítis no infecciosas

Prevenir y restringir las complicaciones potencialmente peligrosas que podrían mermar la AV final tras una UNI, pasan por un buen control de la inflamación en la fase aguda. Los corticosteroides han constituido el pilar de la terapia ocular antiinflamatoria durante años, sin embargo, las altas dosis que se precisan en las uveítis severas pueden pasar una factura ocular y sistémica difícilmente justificable hoy en día.

No hay duda al respecto de la eficacia de los corticosteroides ya que previo a su empleo, hasta un 50% de las AIJ cursaban con ceguera legal (Rossi et al., 2019). Sin embargo, su uso a largo plazo se asocia con muchas complicaciones sistémicas y oculares. De las primeras cabe destacar la diabetes, la hipertensión arterial, la osteoporosis y los trastornos del estado de ánimo. En cuanto a las oculares, el desarrollo de cataratas subcapsulares y el aumento de la presión intraocular (PIO) son ampliamente conocidos. Con el fin de limitar dichos efectos lesivos, en los últimos años, agentes inmunosupresores y biológicos se han empleado como “ahorradores de esteroides”. La azatioprina y la ciclosporina A encabezan el grupo de los inmunosupresores tradicionales; y los agentes anti-TNF α , el de los agentes biotecnológicos en el control de la inflamación en las UNI. La tabla 7 recoge las indicaciones más usuales de todos ellos en UNI.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA DE INMUNOSUPRESIÓN EN UVEÍTIS NO INFECCIOSA:

La estrategia clásica ha consistido en la adición progresiva de fármacos más potentes ante una respuesta positiva pero insuficiente, y hasta el control total de la inflamación. La primera línea la constituyen los corticosteroides tópicos. En ausencia de respuesta o en caso de efectos secundarios (HTIO o catarata), se introducen los corticosteroides sistémicos a una dosis inicial de 1 mg/kg/día. En caso de buena respuesta pueden mantenerse 3 meses, momento en el cual se introducirían los ahorradores de esteroides: ciclosporina A o Azatioprina (Foster et al., 2016). Estos inmunosupresores pueden introducirse desde las fases iniciales de la UNI, obviando la habitual escalada progresiva, en caso de mala respuesta inicial o insuficiente a los corticosteroides, cuando existe contraindicación de su empleo, cuando se prevé un alto riesgo de efectos secundarios, o en las UNI graves de pronóstico visual comprometido.

Existen numerosas investigaciones acerca de los siguientes fármacos, es por ello que su uso se ha generalizado entre los especialistas en uveítis.

1. GLUCOCORTICOIDES

Pueden emplearse por vía tópica, periocular, intraocular o sistémica.

Por vía tópica son eficaces principalmente en la uveítis anterior, siendo menos eficaces en el resto de uveítis. Los dos esteroides tópicos con mayor potencia de acción son la dexametasona 1mg/ml y el acetato de prednisolona 10mg/ml.

En cuanto a la vía periocular, permite evitar los efectos secundarios sistémicos al inyectar subtenoniamamente acetónido de triamcinolona 40 mg/ml.

Otra variedad de administración es la intravítrea mediante un implante biodegradable de 700 microgramos de dexametasona de liberación lenta y un implante no biodegradable de 190 microgramos de Fluocinolona, indicados en el tratamiento del EM inflamatorio cistoide (Goldhardt et al., 2016)

Todas estas formas de administración de corticosteroides suelen complementar al tratamiento sistémico. La administración sistémica, bien oral, bien endovenosa, se reserva para la uveítis bilateral, la intermedia, la posterior, la panuveítis o cualquier forma grave que amenace la visión. La dosis clásica oral de 1-1.5 mg/kg/día de prednisona o prednisolona está dando paso a nuevas

pautas de 30 mg/día con el fin de limitar los efectos secundarios. La dosis endovenosa varía de 250-500 mg de metilprednisolona/día durante tres días, seguido de terapia oral a dosis decrecientes cada 2-3 semanas a fin de evitar una reagudización de la inflamación.

2. CICLOSPORINA A

Inmunosupresor inhibidor de la calcineurina especialmente en linfocitos T (LT) con efecto supresor de la transcripción de la interleucina-2 y del TNF α entre otras citocinas. La dosis oral inicial en la UNI es de 5 mg/kg/día. Actualmente relegado a tratamiento de segunda o tercera línea, sin embargo, se ha demostrado su papel en la resistencia a corticoides al atenuar a las células Th17 derivadas de las T-helper (Schewitz-Bowers et al., 2015).

3. AZATIOPRINA

Inmunosupresor inhibidor de la síntesis de la purina, una base nitrogenada necesaria en la síntesis de ácidos nucleicos como la adenina y la guanina, con repercusión en la maduración de LT y LB. La dosis oral es de 2-2,5 mg/kg/día. Suele administrarse asociado a otro fármaco inmunosupresor dado su limitada potencia (Pasadhika et al., 2009).

4. METOTREXATO

Antimetabolito análogo del ácido fólico que actúa bloqueando la síntesis de purinas. Potente efecto antiinflamatorio derivado de su acción sobre numerosas enzimas reguladoras así como, por la elevación de adenosina intra y extracelular con su consecuente efecto inmunosupresor. La dosis inicial subcutánea es de 7,5 mg/semana pudiéndose incrementar hasta alcanzar una dosis máxima de 20 mg/semana. Puede emplearse como ahorrador de corticoides o bien, como terapia inicial asociado a otro fármaco.

5. MICOFENOLATO MOFETILO

Inmunosupresor selectivo que actúa bloqueando la síntesis de purina. Inhibe la proliferación de LT, la producción de anticuerpos por parte de los LB y la migración de leucocitos a las zonas inflamadas. Bien conocido por su utilidad en

uveítis refractarias a otros tratamientos (Kilmartin et al., 1998), se administra en combinación con ciclosporina y corticosteroides por vía oral.

6. ANTI-TNF α

Grupo de inmunosupresores biotecnológicos empleados por primera vez en uveítis en 2001 que inhiben al TNF α , una citocina presente en el humor acuoso de los ojos con uveítis y que es responsable de la respuesta inflamatoria aguda, de la apoptosis, y de la síntesis y liberación de IL-1 e IL-6, ambas proinflamatorias (Cordero-Coma et al., 2015). Además, activa a las células endoteliales aumentando la permeabilidad vascular (Santos Lacomba et al., 2001). Bloquea de manera no selectiva afectando por tanto al papel del TNF α en la homeostasis celular normal.

Este grupo lo componen 5 fármacos: infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab y etanercept. Respecto a este último cabe destacar que varios han sido los autores que han publicado casos de uveítis tipo sarcoidosis durante el tratamiento con etanercept por otro motivo distinto de la inflamación ocular, y que se resolvió tras la suspensión de éste y la introducción de otro inmunosupresor alternativo (Fonollosa et al., 2012).

Bien extendido es el uso de estos 5 fármacos en artritis reumatoide, sin embargo, a día de hoy tan sólo adalimumab ha sido aprobado en Suiza para el tratamiento de la uveítis intermedia o posterior no infecciosa como ahorrador de corticosteroides (Rossi et al., 2019).

El único antiTNF con indicación para uveítis en ficha técnica es Adalimumab.

El ámbito de investigación con adalimumab en uveítis está fulguroso y es que el estudio multicéntrico, internacional, doble ciego y controlado de fase 3, VISUAL, compuesto de tres fases (VISUAL I, II y III) ha dilucidado su papel en la panuveítis y en la uveítis intermedia y posterior, activa y no activa, no infecciosa (NIIPPU).

El ensayo VISUAL I multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de fase 3 demostró en NIIPPU activas que adalimumab era útil como ahorrador de corticosteroides (tanto el grupo de intervención como el de control recibieron prednisona a dosis descendentes durante 15 semanas) al asociarse a un menor riesgo de brote inflamatorio y de afectación visual que los controlados con placebo (Jaffe et al., 2016).

El VISUAL II objetivó menor reagudización inflamatoria y menor repercusión visual en las NIIPPU inactivas controladas hasta el momento de inclusión en el estudio con prednisona oral, y tras retirada de la misma frente al grupo que recibió placebo. No se hallaron efectos secundarios adicionales a los registrados en VISUAL I (Nguyen et al., 2016).

Finalmente, el VISUAL III incorporó a los pacientes que completaron los 2 ensayos previos, así como a NIIPPU activas con fracaso terapéutico previo. Adalimumab demostró control mantenido de la inflamación en aquellas uveítis activas sin esteroides sistémicos o con dosis baja de los mismos, además de mejoría en la AV; asimismo, en los pacientes con NIIPPU inactiva se mantuvo dicho estado sin la necesidad de intensificar la dosis de corticosteroides sistémicos (Suhler et al., 2018).

Adalimumab también se ha estudiado en niños mayores de 2 años con uveítis activa asociada a AIJ en tratamiento con dosis estable de metotrexato. El estudio SYCAMORE multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo demostró que adalimumab controló la inflamación y se asoció con una tasa más baja de fracaso del tratamiento con metotrexato que el placebo. Este grupo también registró los efectos secundarios de la terapia inmunosupresora (Ramanan et al., 2017).

A pesar de estos buenos resultados con la terapia antiTNF α , otros grupos están investigando nuevos tratamientos para las uveítis (Pleyer et al., 2017).

En la siguiente tabla (tabla 7) se presentan las principales indicaciones de los distintos fármacos empleados en uveítis no infecciosas.

FÁRMACO	INDICACIONES EN UNI
GLUCOCORTICOIDES	1ª línea en cualquier tipo de uveítis
AZATIOPRINA	Iridociclitis por AIJ Behçet Sarcoidosis Pars planitis VKH
CICLOSPORINA A	Behçet Sarcoidosis Pars planitis VKH Oftalmíasimpática UP idiopática
METOTREXATO	Sarcoidosis AIJ EAS Oftalmíasimpática EII
MICOFENOLATO	Uveítisrefractarias
ANTI TNF α	Usooff-label sarcoidosis Usooff-labelBehçet

AIJ= artritis idiopática juvenil; EAS= espondiloartropatías seronegativas; EII= enfermedad inflamatoria intestinal;

UNI= uveítis no infecciosa; UP= uveítis posterior; VKH= Vogt-Koyanagi-Harada

Tabla 7. Principales indicaciones de los tratamientos antiinflamatorios en uveítis no infecciosas

1.3.7. Papel de la TCO en la uveítis no infecciosa

La Tomografía de Coherencia Óptica (TCO) consiste en una técnica diagnóstica de imagen no invasiva esencial en el estudio de la mácula y su patología que se basa en las características ópticas del tejido. Su funcionamiento se basa en la luz y su propiedad de absorción y dispersión, y en la reflectividad de las distintas capas de la retina. Cuando la luz llega a la retina puede ser absorbida, es decir, eliminada por completo del rayo incidente. También puede ser dispersada, cuando cambia de dirección, siendo ésta la principal causa de atenuación a través de un medio. Por su parte, la retina tiene capacidad de reflexión, esto es la proporción de luz incidente que se refleja. La imagen obtenida con la TCO resulta de la combinación de las propiedades de absorción y dispersión de la luz, con la de reflectividad de la retina.

El aparato lo compone un interferómetro de baja coherencia, compuesto a su vez, por un láser diodo de emisión de luz monocromática superluminiscente de 840 nm, un divisor de haces, que envía parte de la luz a un espejo de referencia y otra parte a la retina; y un espectrómetro, que mide el tiempo entre los haces de luz reflejados por el tejido y por el espejo. Los actuales equipos de Dominio Espectral, que han reemplazado a los previos de Dominio Temporal, adquieren y analizan tomografías de alta resolución de cortes transversales y tomografías en tres dimensiones. Se caracterizan por una alta resolución axial, una mayor área de estudio de 6x6 mm² y una mayor sensibilidad con 128 cortes y 512 escaneos tipo A por cada uno. Además permite obtener una línea horizontal de gran definición centrada en la fovea con 4096 escaneos (Enhanced High Definition Single-Line Raster). Permite una mayor velocidad de barrido y una mayor resolución que la TCO de Dominio Temporal.

Las distintas capas de la retina se representan mediante escala de grises, siendo la imagen más clara (hiperreflectividad) cuanto mayor es la dispersión de la luz, y más oscura (hiporreflectividad), cuanto menos.

La TCO se emplea en el estudio de la patogenia y del pronóstico de las uveítis no infecciosas. Aporta datos cualitativos como son por ejemplo, la presencia de quistes intrarretinianos, la pérdida de la integridad de la MLI, la alteración de la Zona Elipsoide o la presencia de Puntos Hiperreflectivos (PHR); y cuantitativos, como el grosor macular central (GMC).

Atendido a los datos CUALITATIVOS en uveítis, una imagen de TCO puede mostrar lesiones **hiperreflectivas**:

1. Membranas epirretinianas (MER). Línea sobre la superficie interna de la retina que representa una proliferación fibrocelular (colágeno, células gliales e hialocitos).
2. Hemorragias. Provocan un bloqueo al paso de la luz.
3. PHR.

También puede mostrar lesiones **hiporreflectivas**:

1. Edema macular uveítico (EMU). Que según su morfología se denominará:
 - EMU difuso: hiporreflectividad difusa y homogénea en las capas externas de la retina con aumento del GMC.
 - EMU cistoide: espacios circulares u ovoides separados por finas membranas normorreflectivas que corresponden histológicamente con CM. En fases iniciales de la uveítis suelen encontrarse en las capas externas para luego extenderse internamente y hacerse coalescentes.
 - Desprendimiento neuroepitelial (DNE): colección de líquido que se halla por debajo de la RNS y por encima del EPR. Resulta en ocasiones de la rotura de los quistes en un EMU quístico crónico.

Atendiendo a los datos CUANTITATIVOS, permite conocer el GMC para así inferir la presencia bien de EMU en caso de un grosor mayor del normal, bien de atrofia si se objetiva lo opuesto. No existe un único valor de GMC normal, de hecho se cuentan por decenas los estudios de grosor -algunos hablan de $275 \pm 12 \mu\text{m}$; otros de $290 \pm 18 \mu\text{m}$ - pero sí es unánime considerarla engrosada si su grosor es mayor de $300 \mu\text{m}$ (Wexler et al., 2010; Adhi et al., 2012).

1.3.8. Puntos hiperreflectivos

Los PHR son áreas redondas u ovaladas de hiperreflectividad retiniana definidas como “pequeñas” pero sin un diámetro determinado. Fueron descritos por primera vez en 2009 por el grupo de investigación en retinopatía diabética de Viena liderado por Bolz en retinas de pacientes con EM (Bolz et al., 2009). Un año después, en 2010, sendos artículos en DMAE, telangiectasias maculares (TM) tipo 2 y de nuevo, edema macular diabético (EMD) fueron publicados (Baumüller et al., 2010; Framme et al., 2010; Ota et al., 2010). Posteriormente han sido muchos los grupos que también los han descrito no sólo en éstas, sino en otras nuevas: obstrucción de rama venosa (ORV), estrías angioides, distrofias maculares (retinosis pigmentaria, enfermedad de Stargardt y enfermedad de Best) y en EMU.

- **ORIGEN HISTOLÓGICO**

Se desconoce el origen histológico de los PHR y son 5 las HIPÓTESIS planteadas desde 2009 que se han formulado básicamente a partir de análisis de TCOs de patología vascular o degenerativa macular.

1. **Exudados duros (ED)**

La teoría de las lipoproteínas y proteínas extravasadas de la circulación sistémica por rotura de la BHR ya fue la primera conjetura de Bolz en EMD en la primera publicación conocida a cerca de PHR. Lo defendieron aludiendo a que su localización en la TCO se correspondía con la de los ED en el fondo de ojo (FO) cuando confluyen en la CNE y CPE (Bolz et al., 2009).

En DME, Ota en 2010 recurre a los ED y corrobora a Bolz en cuanto a que sólo se detectan en retinografía cuando se aglutinan ya que sólo el 50% de los ojos que presentaron puntos en TCO presentaron exudados en el FO (Ota et al., 2010). Framme en 2012 abandonó su teoría propuesta dos años atrás en DMAE en la que apoyaba un origen bien leucocitario, bien del EPR migrado, y se sumó a la de Bolz para el EMD (Framme et al., 2012). Más tarde Nishijima y De Benedetto se han sumado, aunque este último también cree plausible el origen en la microglía (Nishijima et al., 2014; De Benedetto et al., 2015). Este grupo justificó su idea apoyándose en un hallazgo de su trabajo en el que relacionó el mal control glucémico (nivel de hemoglobina glicosilada) con un mayor número de PHR.

En el estudio de la ORV, es el equipo de Ogino quien defiende que los puntos corresponden a agua, iones, lípidos y proteínas extravasados como consecuencia de una hiperpermeabilidad vascular en las zonas afectas (CNI principalmente por ser la más vascular), y a estos mismos en proceso de reabsorción en las zonas sanas (secundario al desplazamiento a la CPE) (Ogino et al., 2012).

En último lugar, Baumüller plantó los ED como origen de los PHR. A esto le sumó otras dos hipótesis: una de depósitos iniciales cristalinos de lípidos procedentes de CM degeneradas, y otra de depósitos tardíos de macrófagos cargados de pigmento; así como, otra de trastorno de la embriogénesis consistente en el desarrollo de capilares en la CNE (Baumüller et al., 2010).

2. EPR

A la primera teoría en DMAE de Framme del origen en células del EPR migradas a capas internas y que luego él mismo rechazó dos años más tarde (Framme et al., 2010 y 2012), se sumó Balaratnasingam con su estudio (de los pocos existentes con anatomopatología) de cuatro ojos donados en los que la histología reveló que los PHR intrarretinianos y subretinianos se correspondían con células del EPR (Balaratnasingam et al., 2017).

Ninguna publicación en EMD ni ORV alude a dicho hallazgo, sin embargo, son dos los artículos en distrofias retinianas los que también lo apoyan. En 2016 Chen, en un examen de un ojo donado con diagnóstico de enfermedad de Best halló en los PHR células del EPR similares a las encontradas en las propias lesiones viteliformes y compuestas por lipofucsina, melanolipofucsina y melanosomas (Chen et al., 2016). En RP, Nagasaka planteó la hipótesis del EPR migrado junto al de la microglía como respuesta al daño en los FR ya que objetivaron más puntos en áreas retinianas con mayor desestructuración de la zona de elipsoides y de menor autofluorescencia (Nagasaka et al., 2018).

3. Microglía

Se trata de una hipótesis con peso apoyada por varios autores. En DMAE Coscas presentó a estas células como único origen de los PHR justificando su aseveración en la rápida respuesta a ranibizumab intravítreo sumado al posible origen autoinflamatorio de

dicha patología macular (Coscas et al., 2013). En EMD, Vujosevic (Vujosevic et al., 2013) amparado por las investigaciones de Zeng en RD humana apuntó (Zeng et al., 2008), al mismo tiempo que Coscas lo hizo en DMAE (Coscas et al., 2013), a las células de la microglía como responsables al detectar mayor presencia en retina interna en las fases iniciales de la RD (teórico lugar fisiológico en CCG y CFN) y en retina externa en las fases avanzadas. Además en su artículo descartó el origen en lipoproteínas ni FR degenerados ya que ya vio PHR en diabéticos sin RD (Vujosevic et al., 2013; Rathnasamy et al., 2019; Silverman et al., 2018). El grupo de De Benedetto en 2015, como ya comentamos, presentó a la microglía junto a los ED en la patogenia de la hiperreflectividad (De Benedetto et al., 2015). Alabó los artículos de Tang, Kern y Joussem que presentaron a la RD como una enfermedad autoinflamatoria (Tang et al., 2011; Kern 2007; Joussem et al., 2004). Finalmente Lee relacionó la concentración de CD14 soluble –un biomarcador de la activación de monocitos - en HA con el número de PHR en retina interna en DME et al., 2018 (Lee), lo que no ha hecho más que arrojar más luz a esta teoría celular. Por su parte, en RP ya se presentó a la microglía junto al EPR migrado como teorías detrás de los puntos en esta distrofia retiniana (Nagasaka et al., 2018).

4. **Vascular**

El origen vascular de la hiperreflectividad puntiforme como neovasos intrarretinianos originados en el plexo capilar profundo ha sido defendido en DMAE tipo 3 ya que en angio-TCO se ha detectado flujo (Sacconi et al., 2018). También en TM tipo 2 secundario a trastorno de la embriogénesis en la CNE (Baumüller et al., 2010).

5. **Fotorreceptores**

En 2012 el grupo de Uji publicó el primero y último artículo que presentaba a los FR degenerados y a los macrófagos fagocitándolos como responsables de los PHR en EMD. Justificó esta afirmación con la asociación de los puntos en retina externa a la alteración de la MLE, a la disrupción de la zona elipsoide y a la peor AV (Uji et al., 2012). Tras este artículo, Vujosevic –defensor de la microglía- y Nishijima –defensor de los ED- descartaron a los FR por verse estos PHR desde fases iniciales de la diabetes, incluso sin RD (Nishijima et al., 2014; Vujosevic et al., 2013).

En cuanto al verdadero origen histológico de los puntos en uveítis, tan sólo existen modelos de investigación en ratas a las que se les ha autoinducido una uveítis autoinmune. En estos estudios se ha demostrado el origen de los PHR en células de la microglía. Estos modelos experimentales han demostrado también su migración desde la retina interna a la externa en las fases de mayor inflamación coincidentes con las de mayor GMC.

Rao en 2003 ya describió en uveítis experimental autoinmune en ratas la migración de la microglía hacia el EPR donde secretaban TNF α y NO (Rao et al., 2003). Esta secreción que se hacía en las fases más iniciales de la inflamación, precedía incluso a la infiltración retiniana por macrófagos por lo que sugirió que las células de la microglía podrían iniciar la retinitis y la quimiotaxis de otros leucocitos sistémicos que amplificasen la uveítis. Hallazgos similares en cuanto al papel inflamatorio de la microglía en modelos experimentales de UNI fueron publicados recientemente por Okunuki (Okunuki et al., 2019).

- LOS PHR COMO BIOMARCADOR

No sólo se ha estudiado la presencia de PHR en varias patologías oculares, sino también su potencial papel como biomarcador analizando los cambios en cuanto a su número y distribución por la retina y la influencia de esto en la AV, el GMC o la respuesta al tratamiento y viceversa.

En DMAE se ha descrito:

- En DMAE húmeda se correlaciona el número basal de puntos pre-tratamiento con antiVEGF con la AV postratamiento (Lee et al., 2016; Segal et al., 2016). El número basal podría predecir la AV tras tratamiento.
- Correlación del número basal de puntos con un mayor riesgo de atrofia geográfica a los dos años de seguimiento (Christenbury et al., 2013).
- La disminución del número se correlaciona positivamente con la AV, postulándose en el caso de Coscas como factor pronóstico ($p < 0,001$) (Framme et al., 2010; Coscas et al., 2013).

- El número se correlaciona inversamente con la sensibilidad medida por microperimetría en condiciones mesópicas en DMAE intermedia (Fragiotta et al., 2017; Fragiotta et al., 2018).
- A mayor distribución vertical basal, mayor atrofia a los dos años de seguimiento (Fragiotta et al., 2017; Fragiotta et al., 2018).
- El número se correlaciona con la evolución a DMAE avanzada en la de tipo húmedo y en la atrófica cuando se analizan conjuntamente (Fragiotta et al., 2017; Fragiotta et al., 2018).
- La disminución del número y/o un bajo número basal se asocia a reducción del GMC (Lee et al., 2016; Segal et al., 2016; AbriAghdam et al., 2015). No así para Framme (Framme et al., 2010).
- El número disminuye al tratar con antiVEGF (Framme et al., 2010; Coscas et al., 2013; Lee et al., 2016; AbriAghdam et al., 2015).
- Cuantos más PHR en retina interna, peor AV basal y tras seguimiento (Segal et al., 2016).
- Cuantos menos PHR en retina interna, mayor disminución del GMC seguimiento (Segal et al., 2016).

En EMD:

- Nishijima objetivó que la mejoría de AV era mayor tras vitrectomía en ojos sin PHR en retina externa en fase basal (Nishijima et al., 2014).
- Uji correlacionó una peor AV y una mayor disrupción de la zona elipsoide en los pacientes con PHR en retina externa frente a los que no los presentaron. Esto va acorde a su hipótesis de los PHR como FR degenerados (Uji et al., 2012).
- Framme no halló asociación con AV ni respuesta a tratamiento (Framme et al., 2012).
- A mayor número basal peor AV final tras tratamiento (Kang et al., 2016; Weingessel et al., 2018), y su ausencia pretratamiento predice mejor AV (Zur et al., 2018).
- Los puntos se desplazan hacia retina externa a medida que progresa la enfermedad y no se detectan en controles sanos (Vujosevic et al., 2013).
- El tratamiento con antiVEGF disminuye el número (Framme et al., 2012; Kang et al., 2016; Schreur et al., 2018).^{72,73,76}

- La disminución del GMC se asoció a disminución del número (Framme et al., 2012; Schreur et al., 2018; Lee et al., 2018), además de que se objetivó mayor distribución en retina interna en EM difuso que en focal.
- Schreur afirma que el número basal predice la respuesta en AV y GMC a los 3 meses del tratamiento (Schreur et al., 2018).

En ORV:

- El número de puntos en retina externa se correlaciona con una peor AV postratamiento con antiVEGF (Kang et al., 2014; Mo et al., 2017).
- Kang niega relación entre la distribución y la AV (Kang et al., 2014).
- Un mayor número de PHR basal se asocia a peor AV a los 3 meses de seguimiento (Kang et al., 2014).

En distrofias retinianas:

- El número en retina externa se asocia a RP avanzada, con mayor atrofia y menor grosor retiniano (Nagasaka et al., 2018; Kuroda et al., 2014).
- El número se correlaciona positivamente con la atrofia, la disminución de AV y la duración de la enfermedad de Stargardt (Piri et al., 2015).
- La identificación de PHR se correlaciona con la progresión de la enfermedad de Best (EB) y podría ser buen biomarcador (Parodi et al., 2018).

En patología vascular:

- Se objetivaron PHR en retina externa de pacientes con TM tipo 2 versus en retina interna en controles (Baumüller et al., 2010).
- En estrías angioides activas, pre-reativas (1 mes antes) y reactivas se eleva el número de puntos en retina y coroides frente a los inactivos (Parodi, Arrigo et al., 2018).

• COMPORTAMIENTO DE LOS PHR EN UVEÍTIS

Son escasas las publicaciones sobre PHR en uveítis y sólo dos las que los describe en EMU. o. En 2011 Fong (Fong et al., 2011), comparó pacientes diagnosticados de VKH aguda y crónica controlados con pacientes sanos y halló lo siguiente:

- Los puntos se identificaron en la coriocapilar y su número fue aumentando hacia la membrana de Bruch
- El número de puntos en coroides fue menor en VKH crónico que en los controles

Fardeau en 2016 publicó una revisión sobre EMU. En ella citaba a los PHR como un hallazgo más entre otros en la TCO (Fardeau et al., 2016).

En cuanto a la coriorretinopatía de Birdshot, dos estudios prospectivos y controlados describieron PHR en retina externa y coroides en las zonas afectas, así como, un menor grosor retiniano y de coroides que en los controles (Keane et al., 2013; Garcia-Garcia et al., 2017).

Por su parte, Grewal en 2017 en un estudio sobre EMU quístico presentó una correlación entre la presencia de puntos y la AV (p 0,026) (Grewal et al., 2017).

Agrawal en 2018 describió en 19 pacientes, PHR en retina externa en uveítis posterior y panuveítis idiopáticas no infecciosas con EM (Agrawal et al., 2018).

Hasta el momento de realización de este estudio no existe ninguna publicación que valore el papel de los puntos hiperreflectivos como biomarcador patogénico y pronóstico en EMU.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

2. **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

- Los puntos hiperreflectivos observados en la OCT podrían constituir un biomarcador patogénico y de respuesta al tratamiento en pacientes con edema macular uveítico.

OBJETIVOS

3. **OBJETIVOS**

Objetivo principal:

- Describir las características en cuanto a número y distribución de los puntos hiperreflectivos en la retina de pacientes con edema macular uveítico no infeccioso y comportamiento tras tratamiento empleando tomografía de coherencia óptica.

Objetivos secundarios:

- Analizar la posible influencia del número de puntos hiperreflectivos detectados por tomografía de coherencia óptica en la agudeza visual
- Analizar la posible influencia del número de puntos hiperreflectivos en el grosor macular central
- Analizar la posible influencia de la distribución de puntos hiperreflectivos en retina externa e interna en la agudeza visual detectados por TCO
- Analizar la posible influencia de la distribución de puntos hiperreflectivos en retina externa e interna en el grosor macular central detectados por TCO
- Analizar los factores clínicos del edema macular uveítico no infeccioso
- Analizar la posible influencia del grosor macular central en la agudeza visual

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. *Diseño del estudio*

4.1.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional con un seguimiento de 12 meses desde enero de 2015 a enero de 2017.

4.1.2. Centros participantes

Los pacientes fueron reclutados en tres centros de referencia para enfermedades inflamatorias oculares en España previa aprobación por los Comités de ética locales (ver punto 4.2.1.):

- Hospital Universitario de Cruces de Bilbao
- Hospital Clínic de Barcelona
- Hospital Clínico San Carlos de Madrid

4.1.3. Criterios de inclusión

- Edad mayor de 18 años
- Diagnóstico de edema macular mediante tomografía de coherencia óptica, definido por un grosor macular central mayor de 300 μm medido y presencia de fluido en la mácula en al menos un ojo
- Diagnóstico de uveítis no infecciosa

En los casos de edema macular uveítico no infeccioso bilateral con sendos criterios de inclusión, sólo se seleccionó el ojo con mayor grosor macular central.

4.1.4. Criterios de exclusión

- Diagnóstico de uveítis infecciosa
- Diagnóstico de otra enfermedad ocular concomitante que comprometiese el pronóstico visual de manera independiente
- Medios poco claros definido como una imagen en SD-TCO con un *confidentiality analysis* menor de 5
- Embarazo
- Inmunosupresión sistémica secundaria a otra enfermedad
- Antecedente de cirugía intraocular y/o tratamiento intravítreo en los 4 meses previos

Para la estandarización de la nomenclatura de las uveítis se emplearon los criterios anatómicos del grupo SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature).¹⁰⁴

El tipo de tratamiento para el edema macular se dejó a elección del médico tratante.

4.1.5. Tomografía de coherencia óptica SD-OCT

Se empleó un dispositivo Cirrus Spectral Domain OCT (versión 4.0, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) en todos los pacientes.

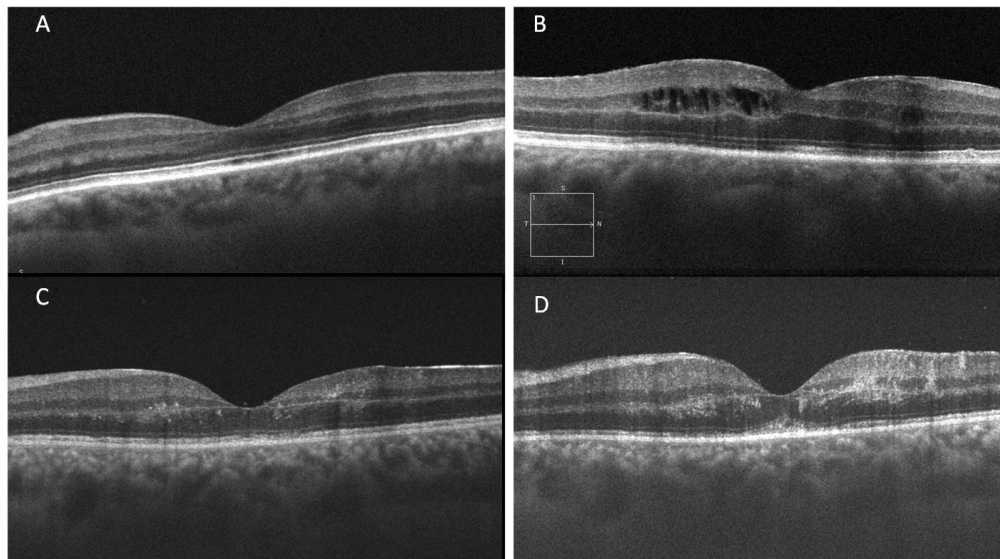
Bajo midriasis farmacológica, se realizaron dos protocolos de escaneo:

- Macular cube 512 × 128 A-scan dentro de un área de 6 × 6 mm² centrado en la fovea que realiza un barrido de 128 líneas horizontales paralelas de 512 A-scans cada una
- Enhanced High Definition Single-Line Raster (EDI) a lo largo de una línea horizontal de 6 mm centrada en la fovea y consistente en 4096 A-scan

La línea de escaneo de alta definición se empleó para contar manualmente el número de puntos hiperreflectivos y determinar su distribución. Esta evaluación se realizó por parte de dos investigadores independientes que desconocían los datos correspondientes a cada imagen. En el caso de discrepancia entre ambos evaluadores, se realizó una nueva valoración conjunta llegando a un consenso.

Se definió *punto hiperreflectivo* (PHR) como las lesiones redondeadas u ovaladas con una reflectividad comparable a la del epitelio pigmentario de la retina (EPR), de tamaño menor al diámetro de los vasos retinianos y distribuidas en el espesor retiniano. Se realizó una evaluación semicuantitativa de cada caso para determinar el número de puntos y se asignó a uno de los cuatro grupos prefijados basados en publicaciones previas (Framme et al., 2010; Segal et al., 2016): (figura 1)

- grupo A, 0 PHR
- grupo B, 1-10 PHR
- grupo C, 11-20 PHR
- grupo D, más de 20



A: 0 PHR; B: 1-10 PHR; C: 11-20 PHR; D: más de 20 PHR

Figura 1. Imágenes de TCO que muestran los distintos grados de PHR.

Respecto a la distribución de los puntos, se dividió la retina neurosensorial en dos zonas: la retina interna, de la capa de fibras nerviosas (CFN) a la plexiforme externa (CPE); y la retina externa, desde la capa nuclear externa (CNE) al EPR (figura 2). Una vez evaluados los PHR se adjudicó cada caso a un grupo: (figura 3)

- grupo 0, sin PHR
- grupo 1, los PHR se localizaron exclusivamente en la retina interna

- grupo 2, había PHR en la retina externa asociados o no a otros en la retina interna.

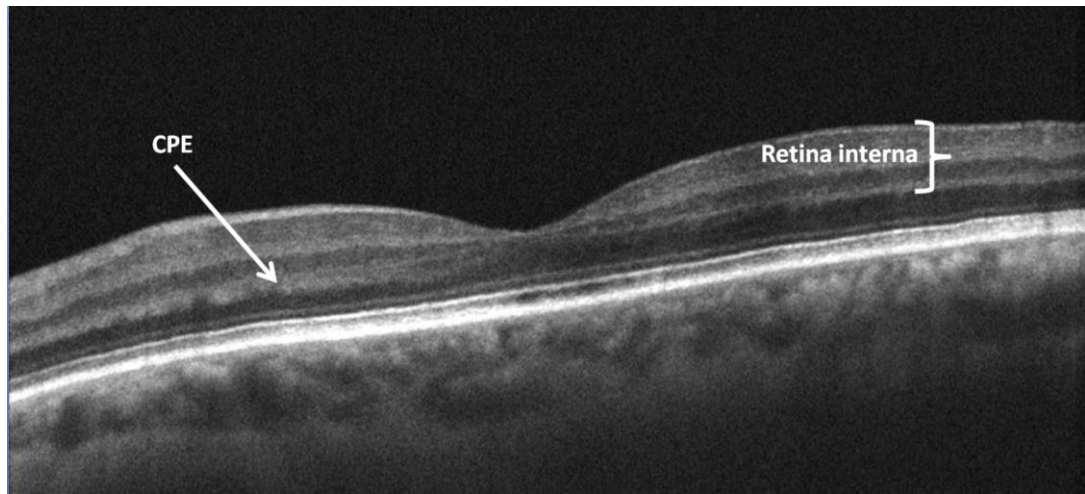
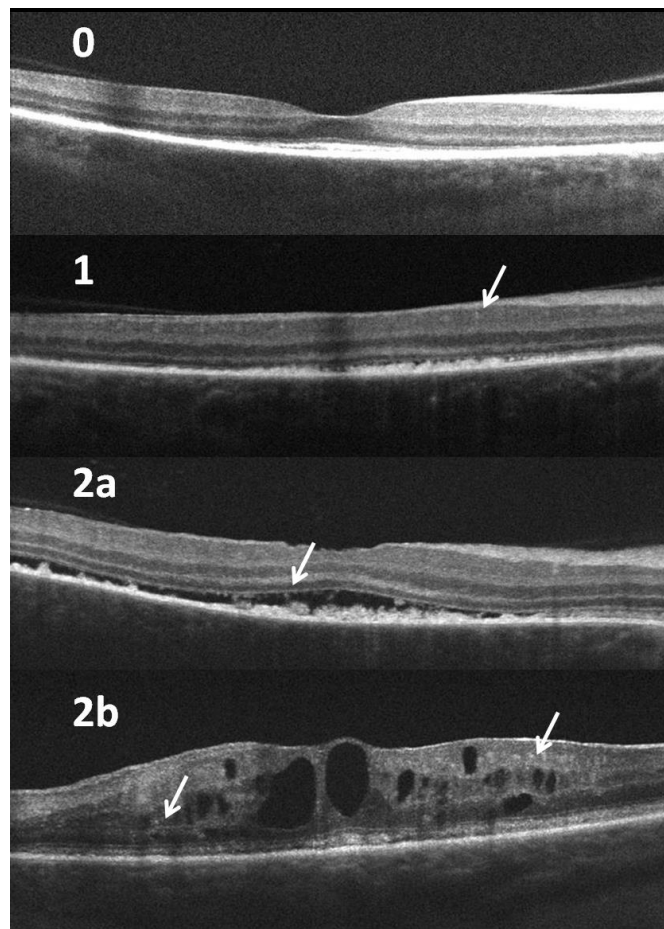


Figura 2. La punta de la flecha señala la capa plexiforme externa, límite que distingue la retina interna de la externa.



0: sin PHR; 1: PHR sólo en retina interna; 2a: PHR solo en retina externa; 2b: PHR en todas las capas
Figura 3. Imágenes de TCO mostrando edema macular de los grupos 0, 1 y 2

En cuanto al fluido intrarretiniano, se considera edema macular al grosor macular central (GMC) mayor de 300 μm . Definimos mejoría en el GMC a la disminución de al menos un 20% del grosor medido en la primera visita o a un registro menor de 300 μm . La presencia de al menos un quiste fue el requerimiento para clasificar al EM como de tipo quístico. En este caso se procedió a la medición del diámetro del quiste mayor empleando el protocolo Enhanced High Definition Single-Line Raster. La figura 4 representa los 3 tipos de edema macular, así como la ausencia del mismo.

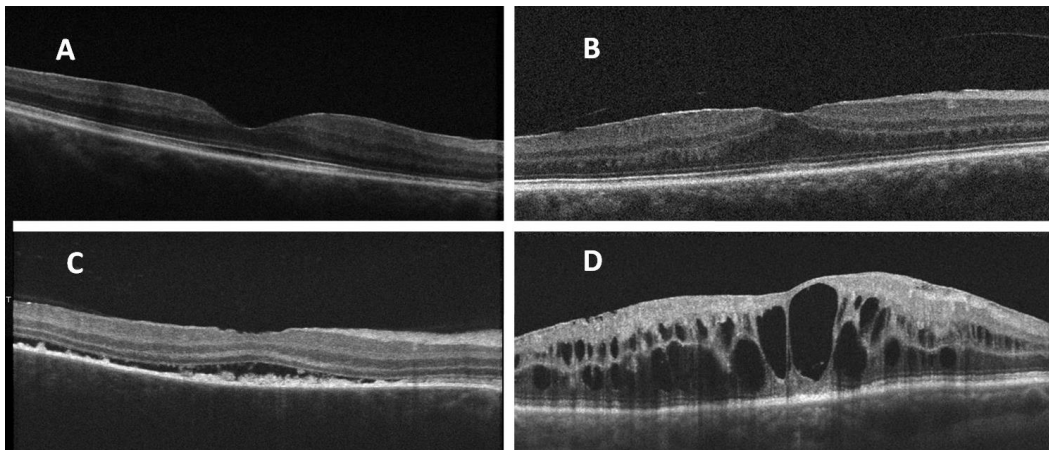


Figura 4. Se muestra una retina sana (A), la imagen típica del edema macular difuso (B), de un desprendimiento del neuroepitelio (C) y de un edema microquístico (D)

4.1.6. Variables medidas

La AV medida mediante test Snellen y después convertida a logMAR para su análisis fue una de las principales variables medidas. Se definió mejoría como a la ganancia de al menos 2 líneas. El resto de variables se obtuvieron de la TCO: GMC, número y distribución de PHR. Las variables se recogieron basalmente, al mes, 3, 6 y 12 meses.

4.2. Protocolo de recogida de datos

La información protocolizada de los pacientes se obtuvo de su historia clínica por parte de los investigadores participantes en el estudio de cada uno de los tres centros.

4.2.1 Consentimiento informado

El estudio se inició previa aprobación por los Comités de ética locales:

- Comité de ética de la investigación con medicamentos de Euskadi del Hospital Universitario de Cruces PI201406
- Comité ético de investigación clínica del Hospital Clínic de Barcelona2013/8574
- Comité ético de investigación clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid 13/244-E

Se redactó un consentimiento informado que fue recabado de cada paciente (ANEXO 1)

La investigación se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki de principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

4.2.2. Plan de visitas

Además de la visita basal en la que se entregó el consentimiento informado y se hizo una exploración oftalmológica y una anamnesis completas (ver apartado siguiente), se realizaron evaluaciones al mes 1, 3, 6 y 12 después del tratamiento en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2015 y el 1 de enero de 2017 en cada uno de los tres centros hospitalarios participantes. Otras visitas adicionales fuera de estos intervalos fueron permitidas bajo criterio del médico.

4.2.3. Hoja de evaluación oftalmológica

En la **visita basal** se recogieron los datos que a continuación se detallan

(ANEXO 2):

- Número identificativo del paciente que aseguró su anonimato
- Centro de recogida de los datos
- Fecha de la visita basal
- Ojo:
 - Derecho
 - Izquierdo
- Edad
- Sexo
 - Hombre
 - Mujer
- Raza
 - Caucásico
 - Afroamericano
 - Asiático
- Firma del consentimiento informado
 - Sí
 - No
- Enfermedades oculares concomitantes
- Enfermedades sistémicas concomitantes
- Meses transcurridos desde el diagnóstico del edema macular
- Tratamiento del edema macular en los 6 meses previos
 - Tópico
 - AINE
 - Corticosteroide
 - Local
 - Anti-VEGF intravítreo
 - Corticosteroide intravítreo/subtenoniano
 - Implante intravítreo de liberación sostenida de corticosteroide
 - Sistémico
 - Corticosteroide
 - Inmunosupresor (detallar cuál)
 - Fármaco biológico (detallar cuál)
 - Acetazolamida
 - Cirugía
 - Sí
 - No
- Tratamiento del edema macular del episodio actual
 - Tópico
 - AINE
 - Corticosteroide
 - Local

- Anti-VEGF intravítreo
- Corticosteroide intravítreo/subtenoniano
- Implante intravítreo de liberación sostenida de corticosteroide
- Sistémico
 - Corticosteroide
 - Inmunosupresor (detallar cuál)
 - Fármaco biológico (detallar cuál)
 - Acetazolamida
- Cirugía
 - Sí
 - No
- Tipo anatómico de uveítis
 - Anterior
 - Posterior
 - Intermedia
 - Panuveítis
- Tipo etiológico de uveítis
 - No clasificada/idiopática
 - Clasificada
 - HLA-B27
 - Sin repercusión clínica
 - Espondilitis anquilosante
 - Enfermedad inflamatoria intestinal
 - Síndrome de Reiter
 - Artritis psoriásica
 - Síndromes de puntos blancos
 - Epitelitis retiniana aguda
 - Coriorretinopatía de Birdshot
 - Coroidopatía interna punteada
 - Coroidopatía serpiginosa
 - Epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal aguda
 - Coroiditis multifocal y panuveítis
 - Síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes
 - Síndrome de fibrosis subretinal difusa
 - Maculopatía unilateral aguda
 - Síndromes autoinflamatorios
 - Enfermedad de Behçet
 - Sarcoidosis
 - Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Artritis idiopática juvenil
 - Esclerosis múltiple
 - Síndrome de uveítis y nefritis tubulointerstial
 - Granulomatosis y poliangeítis (Wegener)

- Pars planitis
- Síndrome idiopático de vasculitis retiniana, aneurismas y neuro-retinitis
- Retinopatía externa oculta zonal aguda
- Otras causas
- Exploración oftalmológica
 - Agudeza visual lejana mejor corregida (Snellen a 6 metros)
 - Tonometría de Goldmann por aplanación corneal
 - Exploración de polo anterior, biomicroscopía
 - Hiperemia
 - Ciliar
 - Bulbar
 - Mixta
 - No hiperemia
 - Córnea
 - Clara
 - Opacidad central
 - Opacidad periférica
 - Opacidad difusa
 - Precipitados retroqueráticos
 - No
 - Granulomatosos
 - Finos
 - Tyndall celular (basado en SUN)
 - 0 : <1
 - 0,5+ : 1-5
 - 1+ : 6-15
 - 2+ : 16-25
 - 3+ : 26-50
 - 4+ : 50
 - Iris
 - Normal
 - Atrofia
 - Nódulos de Koeppe
 - Nódulos de Busacca
 - Sinequias posteriores
 - Cristalino
 - Transparente
 - Opacidad cortical
 - Opacidad nuclear
 - Opacidad subcapsular posterior
 - Otros hallazgos relevantes
 - Complicaciones oculares
 - Glaucoma
 - Catarata
 - Desprendimiento de retina
 - Neovascularización
 - Exploración de fondo de ojo

- Vitritis (SUN)
 - 0: nula vitritis, sin signos
 - 0,5+ : mínima vitritis, polo posterior claramente visible
 - 1+: leve vitritis, papila y vasos nítidos, CFN borrosa
 - 2+: moderada vitritis, papila y vasos borrosos
 - 3+: severa vitritis, sólo se ve la papila
 - 4+: muy severa, no se ve la papila
- Snowballs
 - Sí
 - No
- Vasculitis
 - No
 - Periférica
 - Isquemizante periférica
 - Difusa posterior
 - Segmentaria posterior
 - Mixta
- Snowbanks
 - Sí
 - No
- Coriorretinitis
 - No
 - Focal
 - Multifocal
 - Difusa
- Papilitis
 - Sí
 - No
- Datos recogidos a partir de la imagen de SD-OCT
 - Macular Cube 512x128
 - Grosor macular central
 - Volumen macular
 - Single Line Raster
 - Número de PHR
 - Clasificación del edema macular
 - Quístico
 - Difuso
 - Seroso subretiniano
 - Traccional
 - Mixto
- Imágenes en formato digital
 - Sí
 - No
- Analítica

- Sí
- No

En las visitas **al mes 1, 3, 6 y 12** se recogieron los siguientes datos: (ANEXO 3)

- Fecha de la visita
- Tratamiento del edema macular del episodio actual
 - Tópico
 - AINE
 - Corticosteroide
 - Local
 - Anti-VEGF intravítreo
 - Corticosteroide intravítreo/subtenoniano
 - Implante intravítreo de liberación sostenida de corticosteroide
 - Sistémico
 - Corticosteroide
 - Inmunosupresor (detallar cuál)
 - Fármaco biológico (detallar cuál)
 - Acetazolamida
 - Cirugía
 - Sí
 - No
- Exploración oftalmológica
 - Agudeza visual lejana mejor corregida (Snellen a 6 metros)
 - Tonometría de Goldmann por aplanación corneal
 - Exploración de polo anterior, biomicroscopía
 - Hiperemia
 - Ciliar
 - Bulbar
 - Mixta
 - No hiperemia
 - Córnea
 - Clara
 - Opacidad central
 - Opacidad periférica
 - Opacidad difusa
 - Precipitados retroqueráticos
 - No
 - Granulomatosos
 - Finos
 - Tyndall celular (basado en SUN)
 - 0 : <1
 - 0,5+ : 1-5
 - 1+ : 6-15
 - 2+ : 16-25
 - 3+ : 26-50
 - 4+ : 50
 - Iris

- Normal
- Atrofia
- Nódulos de Koepe
- Nódulos de Busacca
- Sinequias posteriores
- Cristalino
 - Transparente
 - Opacidad cortical
 - Opacidad nuclear
 - Opacidad subcapsular posterior
- Otros hallazgos relevantes
- Complicaciones oculares
 - Glaucoma
 - Catarata
 - Desprendimiento de retina
 - Neovascularización
- Exploración de fondo de ojo
- Vitritis (SUN)
 - 0: nula vitritis, sin signos
 - 0,5+ : mínima vitritis, polo posterior claramente visible
 - 1+: leve vitritis, papila y vasos nítidos, CFN borrosa
 - 2+: moderada vitritis, papila y vasos borrosos
 - 3+: severa vitritis, sólo se ve la papila
 - 4+: muy severa, no se ve la papila
- Snowballs
 - Sí
 - No
- Vasculitis
 - No
 - Periférica
 - Isquemizante periférica
 - Difusa posterior
 - Segmentaria posterior
 - Mixta
- Snowbanks
 - Sí
 - No
- Coriorretinitis
 - No
 - Focal
 - Multifocal
 - Difusa
- Papilitis
 - Sí

- No
- Datos recogidos a partir de la imagen de SD-OCT
 - Macular Cube 512x128
 - Grosor macular central
 - Volumen macular
 - Single Line Raster
 - Número de PHR
 - Clasificación del edema macular
 - Quístico
 - Difuso
 - Seroso subretiniano
 - Traccional
 - Mixto

4.2.4. Cuaderno de recogida de datos electrónico eCRD (ANEXO 4)

La recogida de datos se realizó mediante el sistema MACRO de forma codificada que dispone la Plataforma de bioestadística y gestión de datos del IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona). Este sistema permitió, de una manera coste-eficiente, la introducción y gestión de datos clínicos para investigación de forma remota, vía web, siguiendo protocolos estrictos de seguridad como *https*. Sus servidores se encontraron en el centro de procesamiento de datos del Hospital Clínic de Barcelona. Este sistema MACRO garantizó además el anonimato de los datos individuales, y el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos (LOPD), entonces vigente, y del Real Decreto 1720/2007, del 21 de diciembre.

4.3. *Análisis estadístico*

El análisis estadístico se realizó de acuerdo a las normativas operativas supranacionales (Statistical Principles for Clinical Trials ICHE9) así como de otras guías y recomendaciones metodológicas y estadísticas en el ámbito europeo.

Las variables cualitativas se describieron como frecuencia relativa y absoluta, realizándose las comparaciones entre grupos por medio de la Prueba Exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se describieron mediante estadísticos de tendencia central como la media o la mediana y de dispersión, como la desviación estándar o el rango intercuartílico. Las comparaciones de este tipo de variables entre grupos se realizaron mediante la prueba de la t de Student para datos independientes, en los casos en que no se cumplieron los criterios de aplicabilidad se realizó la prueba de la U de Mann-Whitney.

La AVLmc (agudeza visual lejana mejor corregida) medida empleando test de Snellen se convirtió al logaritmo de los equivalentes de ángulo de resolución mínimo (logMAR) para análisis estadísticos. Los resultados de logMAR AV y grosor macular central (GMC) se muestran como intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). La evolución de los valores de LogMAR AV y GMC se ha estimado utilizando un modelo de regla longitudinal utilizando la metodología de ecuaciones estimadas generalizadas (GEE). Los valores de LogMAR AV se han estimado para el GMC, la cantidad de PHR y la distribución de PHR. Las mediciones de GMC se han estimado para PHR y distribución de PHR, para evaluar una posible influencia del GMC. Los modelos GEE utilizan una matriz de correlación del tipo no-estructurado para las estimaciones de la correlación intraindividual. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS versión 20.0 para Windows, SPSS Inc., Chicago, IL). En todo caso se empleó un nivel de significación $P < 0.05$ estadísticamente significativo para todos los análisis.

4.4. ANEXOS

- **ANEXO 1:** consentimiento informado
- **ANEXO 2:** hoja de recogida de datos de la visita basal
- **ANEXO 3:** hoja de recogida de datos de las visitas 1, 3, 6 y 12 meses
- **ANEXO 4:** eCRD

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. *Análisis descriptivo*

5.1.1. Género y edad

Se incluyeron 24 ojos de 24 pacientes, de los cuales, 17 fueron mujeres (70.83%) y 7 hombres (29.27%). La edad media del grupo fue de 49 años, siendo el más joven de 21 años y el mayor, de 67 años. (figura 5)

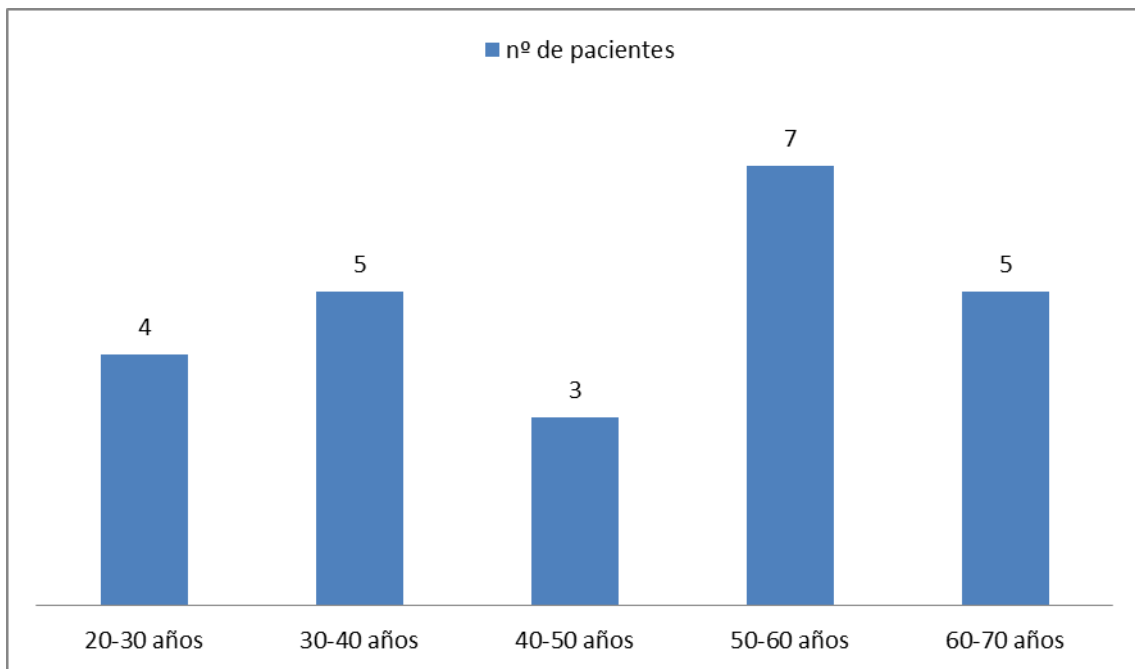
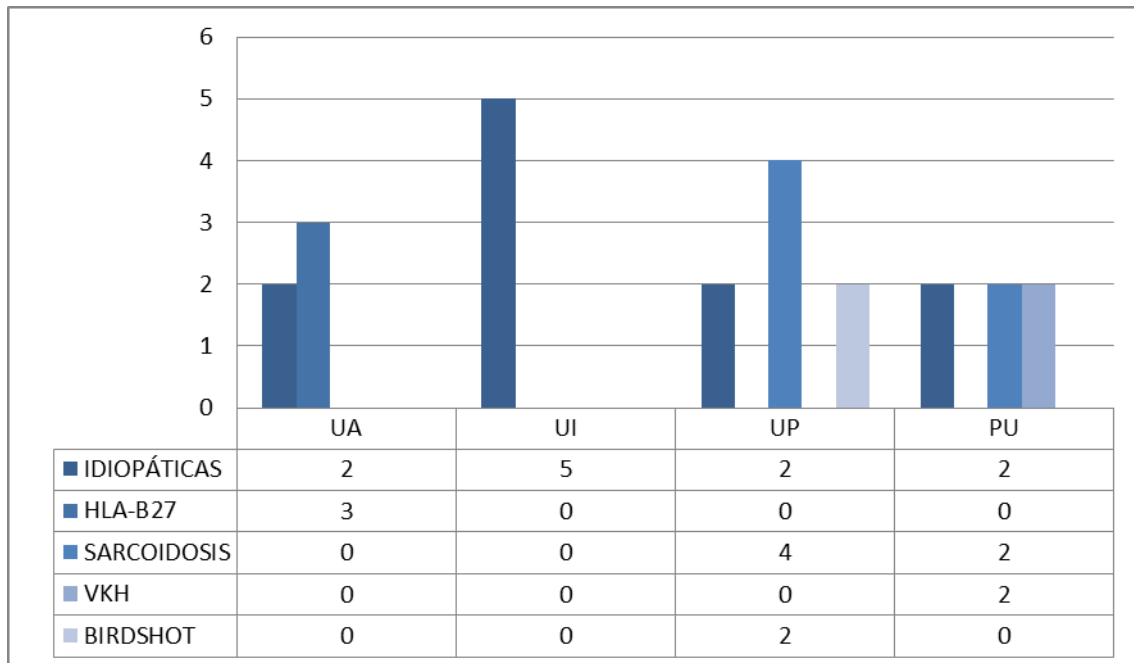


Figura 5. Distribución de los pacientes por décadas

5.1.2. Clasificación anatómica y etiológica de las uveítis no infecciosas

Siguiendo la clasificación anatómica propuesta por el grupo SUN, en la población estudiada se diagnosticaron 5 casos como uveítis anterior, 5 como uveítis intermedia, 8 como posterior y 6 como panuveítis.

En cuanto al diagnóstico etiológico, en el conjunto de los 24 ojos hubo 2 casos clasificados como enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) crónico, 2 como corioidopatía de Birdshot , 3 casos clasificados como HLA-B27, 6 como sarcoidosis y 11 de etiología desconocida y denominados idiopáticos. Atendiendo a cada grupo anatómico, la distribución de la etiología fue la siguiente: de los 5 casos de uveítis anterior, 3 correspondieron a HLA-B27 y 2 a idiopáticas; los 5 pacientes con uveítis intermedia fueron idiopáticas; de los 8 individuos que presentaron uveítis posterior, 2 fueron idiopáticas, 2 corioidopatías de Birdshot y 4 sarcoidosis; finalmente, de los casos de panuveítis, 2 fueron idiopáticas, 2 correspondieron a VKH y otros 2 a sarcoidosis.(figura 6)



UA: uveítis anterior; UI: uveítis intermedia; UP: uveítis posterior; PU: panuveítis; VKH: Vogt-Koyanagi-Harada

Figura 6. Distribución etiológica según la localización anatómica de las uveítis no infecciosas

5.1.3. Actividad inflamatoria

La figura 7 muestra la presencia de tyndall en cámara anterior, vitritis y/o vasculitis en cada una de las visitas del seguimiento.

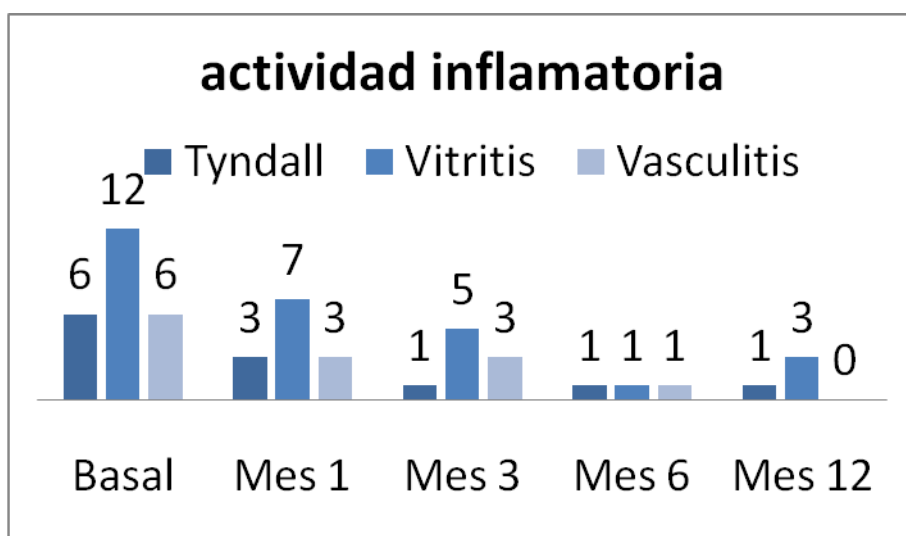


Figura 7. Número de pacientes con actividad inflamatoria en los distintos compartimentos oculares en cada visita del seguimiento

5.1.4. Tratamiento recibido

El EMU fue tratado en todos los pacientes bajo criterio del médico responsable de cada uno. En la tabla 8 se recogen los datos referentes al tipo anatómico y etiológico de las UNI y el tratamiento indicado en cada caso.

	LOCALIZACIÓN	ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO
1	ANTERIOR	HLA-B27	TRIAMCINOLONA po
2	ANTERIOR	HLA-B27	DXM i.v.
3	ANTERIOR	HAL-B27	ESTEROIDES vo
4	ANTERIOR	IDIOPÁTICA	ESTEROIDES vo
5	ANTERIOR	IDIOPÁTICA	ESTEROIDES vo
6	INTERMEDIA	IDIOPÁTICA	TRIAMCINOLONA po
7	INTERMEDIA	IDIOPÁTICA	TRIAMCINOLONA po
8	INTERMEDIA	IDIOPÁTICA	TRIAMCINOLONA po
9	INTERMEDIA	IDIOPÁTICA	DXM iv
10	INTERMEDIA	IDIOPÁTICA	DXM iv
11	POSTERIOR	SARCOIDOSIS	ESTEROIDES vo+MTX
12	POSTERIOR	SARCOIDOSIS	ESTEROIDES vo+MTX
13	POSTERIOR	SARCOIDOSIS	ESTEROIDES vo+ADAL
14	POSTERIOR	SARCOIDOSIS	ESTEROIDES vo+ADAL
15	POSTERIOR	BIRDSHOT	ESTEROIDES vo+TCZ
16	POSTERIOR	BIRDSHOT	ESTEROIDES vo+CSA
17	POSTERIOR	IDIOPÁTICA	ESTEROIDES vo
18	POSTERIOR	IDIOPÁTICA	ESTEROIDES vo
19	PANUVEÍTIS	SARCOIDOSIS	ESTEROIDES vo+ADAL
20	PANUVEÍTIS	SARCOIDOSIS	ESTEROIDES vo+ADAL
21	PANUVEÍTIS	VKH	ESTEROIDES vo+AZA
22	PANUVEÍTIS	VKH	TRIAMCINOLONA po+AZA
23	PANUVEÍTIS	IDIOPÁTICA	ESTEROIDES vo
24	PANUVEÍTIS	IDIOPÁTICA	ESTEROIDES vo

Po: periocular; vo: vía oral; iv: intravítreo; DXM: dexametasona; MTX: metrotexato; ADAL: adalimumab; TCZ: tocilizumab; CSA: ciclosporina A

Tabla 8. Tratamiento recibido por cada paciente incluido en el estudio

5.1.5. Curso clínico de la agudeza visual y del grosor macular central

Atendiendo a la AV, el logMAR VA del grupo de estudio mejoró de 0.55 (0.4-0.71) al inicio del estudio a 0.42 (0.25-0.59) al mes ($p = 0.046$), 0.42 (0.18-0.66) a los 3 meses

($p = 0.255$), 0.31 (0.19- 0.42) a los 6 meses ($p = 0.001$) y 0.22 (0.08-0.35) a los 12 meses ($p < 0.001$).

En paralelo, el GMC del conjunto de pacientes disminuyó de 453.83 μm (396.6-511 μm) en el momento del diagnóstico, a 358.34 μm (301.69-415 μm) al mes ($p = 0.006$), 315.2 μm (258.4- 372.1 μm) a los 3 meses ($p < 0.001$), 328.87 μm (262.3-395.5 μm) a los 6 meses ($p = 0,002$) y 269,32 μm (227.7-310.9 μm) al final del seguimiento a los 12 meses ($p < 0.001$). (Fig. 9)

La figura 8 muestra la evolución del edema macular en una paciente que presentó una panuveítis granulomatosa idiopática con buena respuesta al tratamiento con metrotexato, infliximab y corticosteroides. En A, en la visita basal, se objetiva edema microquístico que se resuelve progresivamente hasta que en D, a los 12 meses ha desaparecido por completo.

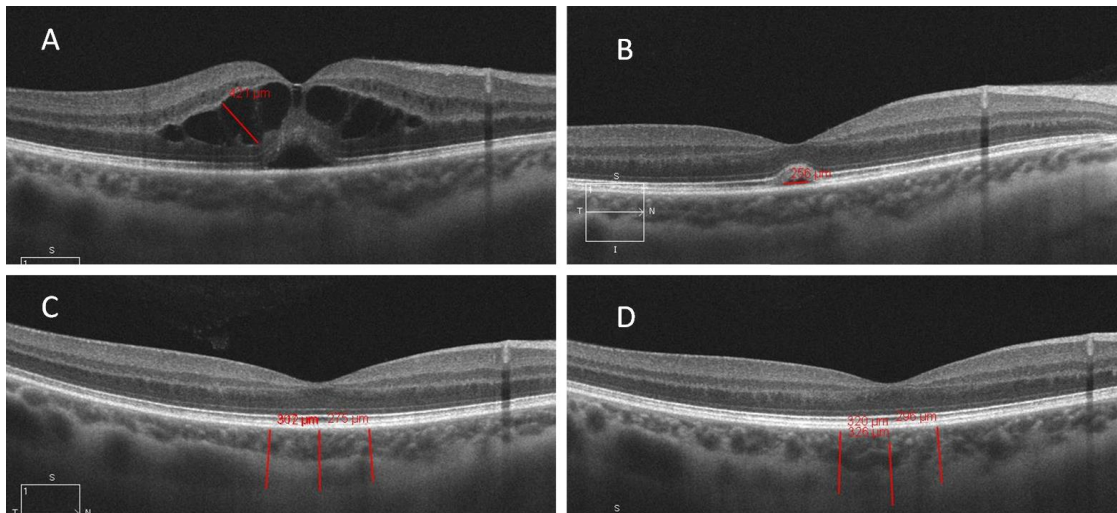


Figura 8 muestra la evolución del edema macular en una paciente que presentó una panuveítis granulomatosa idiopática con buena respuesta al tratamiento con metrotexato, infliximab y corticosteroides. En A, en la visita basal, se objetiva edema microquístico que se resuelve progresivamente hasta que en D, a los 12 meses ha desaparecido por completo.

A continuación se muestra un gráfico con la evolución de la AV y del GMC durante el seguimiento (Fig. 9).

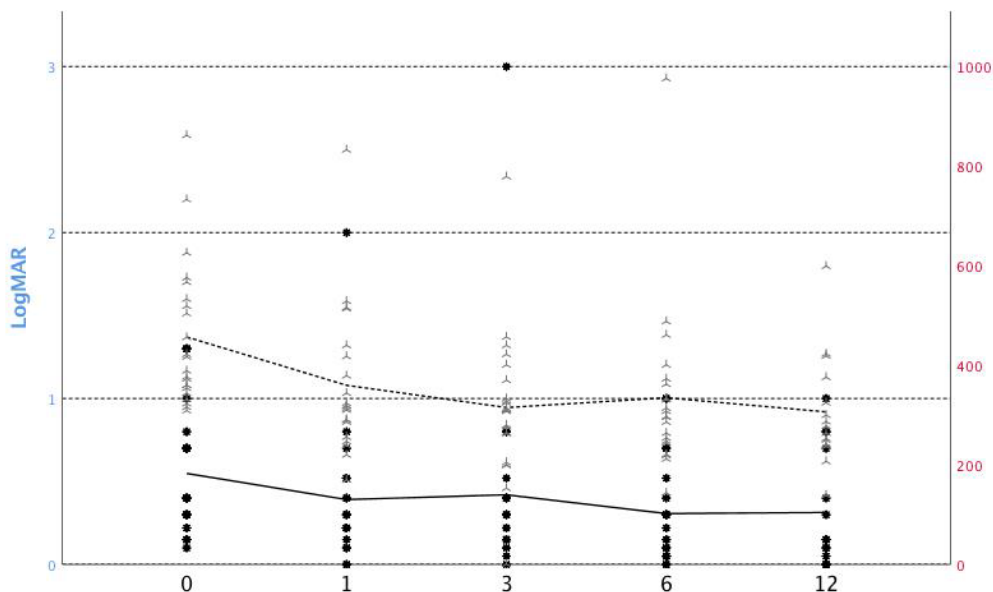


Figura 9. Evolución de la AV en logMAR y del GMC en μm durante el seguimiento (la línea punteada corresponde al GMC)

5.1.6. Curso del número y distribución de los puntos hiperreflectivos

Los dos investigadores responsables de la evaluación enmascarada de las imágenes de TCO coincidieron en 111 de las 120 exploraciones (92.5%).

Por lo que respecta al número de PHR, objetivamos una disminución del porcentaje de ojos clasificados en los grupos C (11-20 puntos) y D (>20 puntos) –ambos considerados como de actividad moderada e intensa respectivamente- a lo largo del seguimiento de 12 meses. Así, en la visita basal un 58.4% de los ojos se agruparon bajo una de estas dos clasificaciones, un 40.5% al mes, un 45.8% a los 3 meses, un 22.7% a los 6 meses y finalmente, un 21.7% a los 12 meses.

En el análisis de la distribución de los PHR, globalmente se demostró un desplazamiento de puntos hacia las capas más internas de la retina. En la visita basal el 50% de los pacientes presentó puntos en la retina externa (grupo 2), sin embargo, en las visitas sucesivas este porcentaje fue reduciéndose: 47.7% en la visita al mes 1 (frente al 52.3% sin PHR o con ellos sólo en retina interna), 34.7% en la visita al mes 3 (65.3% de grupo 0 + grupo 1), 28.6% en el mes 6 (71.4% de grupo 0 + grupo 1), y un 28.6% al final del seguimiento (71.4% de grupo 0 + grupo 1). (Tabla 9)

	Basal	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 12
Frecuencia relativa de pacientes ≥ 11 PHR (grupo C + D)	58.4%	40.5%	45.8%	22.7%	21.7%
Distribución de PHR (%) pacientes en cada grupo)					
Grupo 0 (no puntos)	4.2%	4.8%	8.7%	14.3%	4.7%
Grupo 1 (retina interna)	45.8%	47.5%	56.6%	57.1%	66.7%
Grupo 2 (retina externa)	50%	47.7%	34.7%	28.6%	28.6%
logMAR AV	0.55 (0.4-0.71)	0.42 (0.25-0.59)	0.42 (0.18-0.66)	0.31 (0.19-0.42)	0.22 (0.08-0.35)
GMC (μm)	453.83 (396.6-511)	358.34 (301.69- 415)	315.2 (258.4- 372.1)	328.87 (262.3- 395.5)	269.32 (227.7-310.9)

PHR: puntos hiperreflectivos; logMAR AV: logaritmo del mínimo ángulo de resolución de agudeza visual; GMC: grosor macular central

Tabla 9. Parámetros logMAR de AV, el GMC y el número y distribución de los PHR de todos los pacientes durante el seguimiento

Las tablas 10, 11, 12 y 13 recogen los parámetros logMAR de AV, el GMC y el número y distribución de los PHR de los pacientes con uveítis anterior, intermedia, posterior y panuveítis respectivamente.

	Basal	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 12
Frecuencia relativa de pacientes ≥ 11 PHR (grupo C + D)	40%	40%	40%	0	0
Distribución de PHR (%) pacientes en cada grupo)					
Grupo 0 (no puntos)	20%	20%	40%	0%	0%
Grupo 1 (retina interna)	20%	40%	40%	100%	75%
Grupo 2 (retina externa)	60%	40%	20%	0%	25%
logMAR AV	0.56	0.32	0.32	0.2	0.125

PHR: puntos hiperreflectivos; logMAR AV: logaritmo del mínimo ángulo de resolución de agudeza visual

Tabla 10. Parámetros logMAR de AV y número y distribución de los PHR de los pacientes con uveítis anterior durante el seguimiento

	Basal	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 12
Frecuencia relativa de pacientes ≥ 11 PHR (grupo C + D)	60%	20%	60%	20%	20%
Distribución de PHR (% pacientes en cada grupo)					
Grupo 0 (no puntos)	0%	0%	0%	0%	25%
Grupo 1 (retina interna)	40%	100%	80%	100%	50%
Grupo 2 (retina externa)	60%	0%	20%	0%	25%
logMAR AV	0.28	0.25	0.23	0.24	0.21

PHR: puntos hiperreflectivos; logMAR AV: logaritmo del mínimo ángulo de resolución de agudeza visual
 Tabla 11. Parámetros logMAR de AV y número y distribución de los PHR de los pacientes con uveítis intermedia durante el seguimiento

	Basal	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 12
Frecuencia relativa de pacientes ≥ 11 PHR (grupo C + D)	62.5%	28.5%	25%	14.2%	12.5%
Distribución de PHR (% pacientes en cada grupo)					
Grupo 0 (no puntos)	0%	0%	0%	0%	0%
Grupo 1 (retina interna)	50%	28.5%	57%	62.5%	85.7%
Grupo 2 (retina externa)	50%	71.5%	43%	37.5%	14.3%
logMAR AV	0.5	0.3	0.41	0.25	0.18

PHR: puntos hiperreflectivos; logMAR AV: logaritmo del mínimo ángulo de resolución de agudeza visual
 Tabla 12. Parámetros logMAR de AV y número y distribución de los PHR de los pacientes con uveítis posterior durante el seguimiento

	Basal	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 12
Frecuencia relativa de pacientes ≥ 11 PHR (grupo C + D)	66.7%	80%	66.7%	60%	60%
Distribución de PHR (% pacientes en cada grupo)					
Grupo 0 (no puntos)	0%	0%	0%	16.7%	0%
Grupo 1 (retina interna)	67%	40%	50%	33.3%	50%
Grupo 2 (retina externa)	33%	60%	50%	50%	50%
logMAR AV	0.85	0.8	0.69	0.55	0.40

PHR: puntos hiperreflectivos; logMAR AV: logaritmo del mínimo ángulo de resolución de agudeza visual
 Tabla 13. Parámetros logMAR de AV y número y distribución de los PHR de los pacientes con panuveítis durante el seguimiento

5.2. *Análisis de la influencia de los hallazgos en SD-OCT en la agudeza visual y el grosor macular central*

5.2.1. Influencia de los parámetros TCO en la agudeza visual.

- PUNTOS HIPERREFLECTIVOS
 - La evolución de la AV no se asoció ni con la variación en el número de PHR ($p=0.513$) ni con la variación en la distribución de los mismos en retina externa/interna ($p = 0.324$). Las figuras 10 y 11 muestran otras posibles etiologías de la baja AV: las membranas epirretinianas y la alteración de los fotorreceptores. (Figs. 10 y 11)

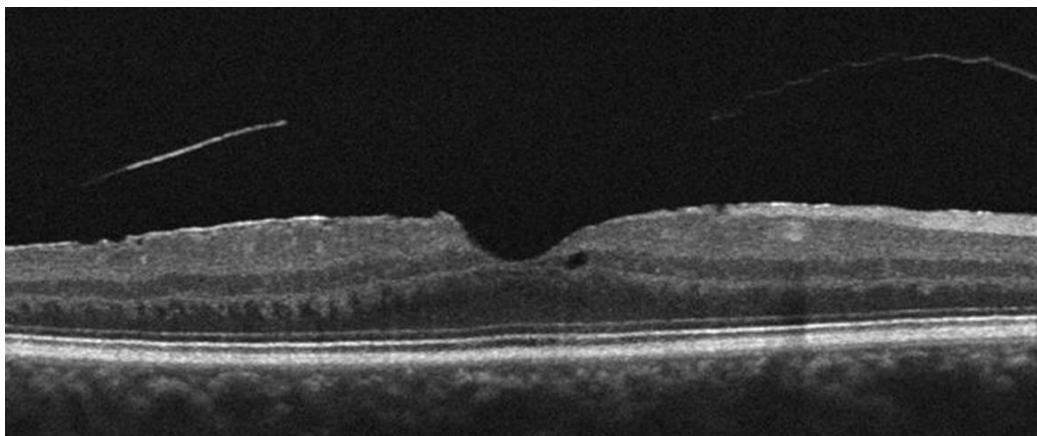


Figura 10. Membrana epirretiniana en la interfase vítreo-macula que puede explicar la ausencia de relación estadísticamente significativa entre el número y/o distribución de PHR y la AV. Nótese la integridad de la zona elipsoide.

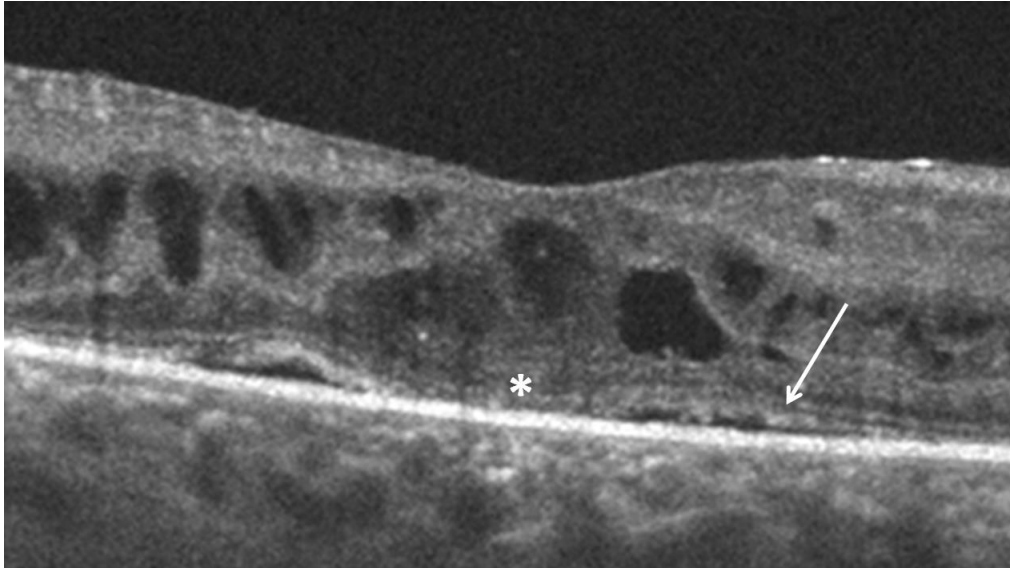


Figura 11. Detalle foveal donde se aprecia la afectación de la zona elipsoide (asterisco y flecha)

- **GROSOR MACULAR CENTRAL**

- El modelo ajustado para la estimación de AV mostró que la disminución del GMC se asoció con una mejoría de la AV ($p = 0.002$).

5.2.2. Influencia de los puntos hiperreflectivos en el grosor macular central.

- **CANTIDAD DE PUNTOS HIPERREFLECTIVOS Y GMC**

- El modelo ajustado para la estimación del GMC mostró que el número de PHR ($p = 0.017$) tenía una influencia en los valores de GMC, es decir la disminución de los PHR a lo largo del tiempo se asoció a una disminución del GMC

- DISTRIBUCIÓN DE PUNTOS HIPERREFLECTIVOS Y GMC

- El modelo ajustado para la estimación del GMC mostró que el tipo de distribución intrarretiniana ($p = 0.004$) tenía una influencia en los valores de GMC, asociándose la localización en la retina interna de los PHR con la disminución del GMC

Las figuras 12, 13 y 14 muestran ejemplos de la evolución de los PHR durante el seguimiento.

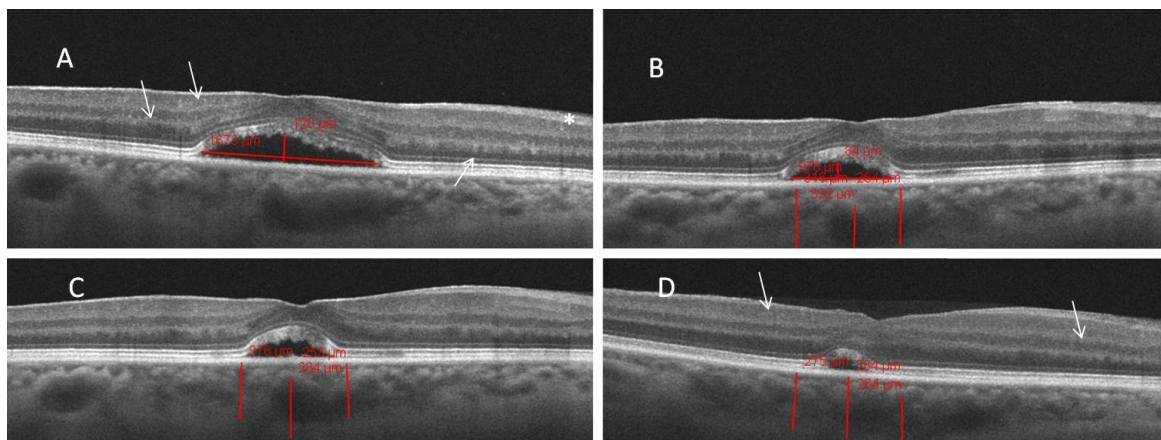


Figura 12. Evolución del número y distribución de PHR en un paciente con uveítis anterior HLA B 27 que recibió tratamiento con corticosteroides tópicos y subtenonianos. A la vez que se resuelve el DNE en respuesta a prednisona oral, el número de PHR disminuye de A a D. Pasan en la visita basal (A) de encontrarse tanto en retina interna como externa (flechas), a distribuirse sólo en retina interna a los 2 meses en D (flechas). En A el asterisco representa la típica imagen de un vaso con señal hipointensa como sombra por detrás a diferencia de los PHR sin dicha sombra.

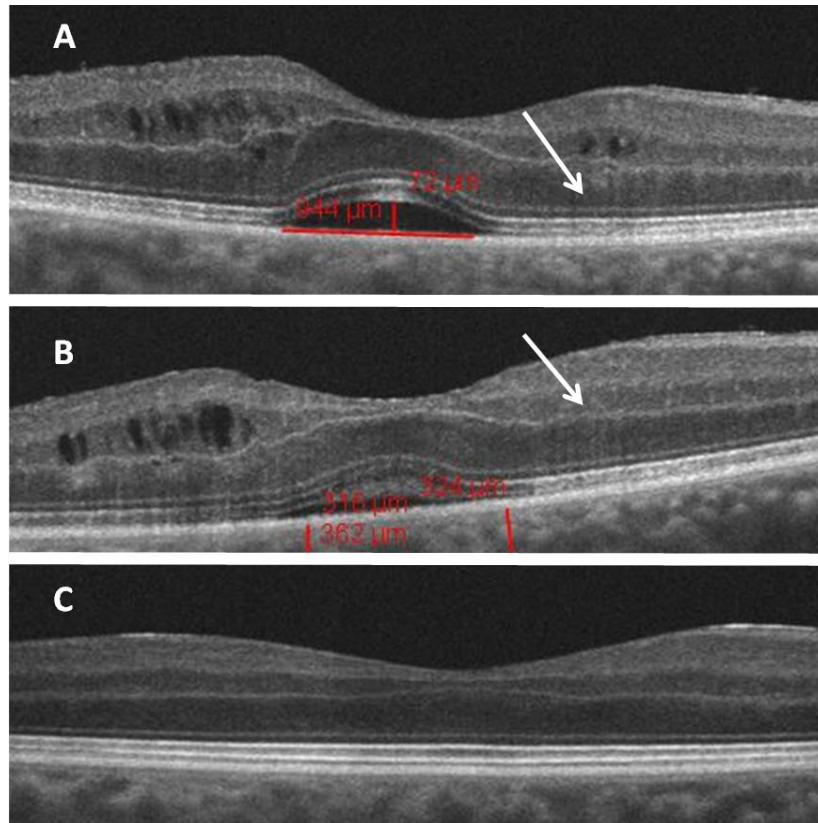


Figura 13. Desplazamiento de los PHR y reducción del número. En este paciente varón de 61 años que presentó una uveítis anterior idiopática con buena respuesta a adalimumab se observa con más detalle el paso de PHR de la retina externa en A hacia capas más interna en B al mes de tratamiento. La imagen C muestra la ausencia de DNE ni PHR al mes 12 de seguimiento.

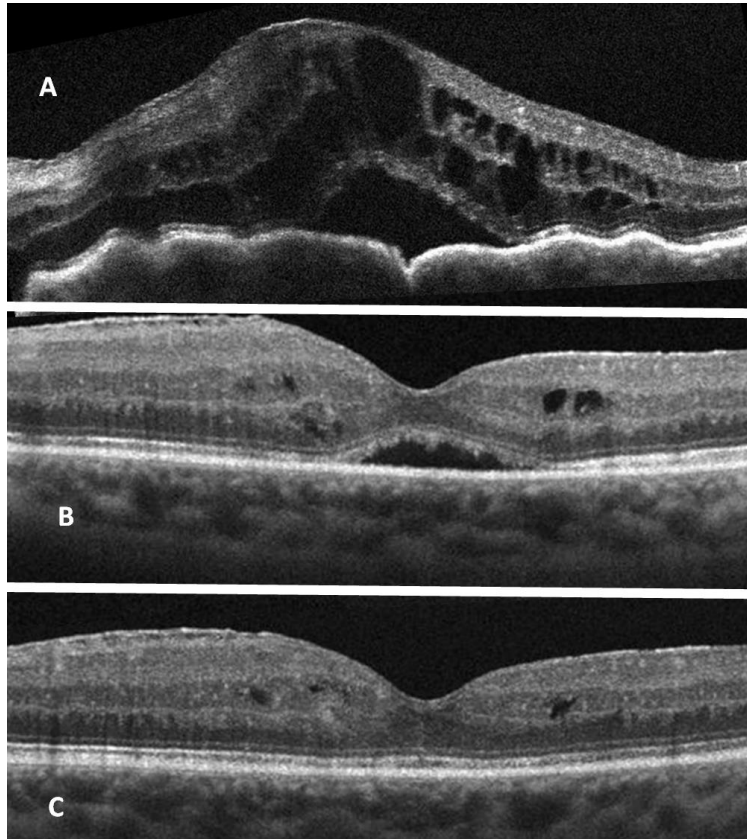


Figura 14. TCO que corresponde a un varón con uveítis posterior idiopática. Se objetiva resolución casi completa del edema entre la visita basal (A) y la del mes 3 (C), no así acompañada en la disminución de PHR. En el mes 3 (C) no sólo no disminuye el número sino que aumenta a pesar de la buena respuesta al tratamiento.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1. *Discusión del método*

El comportamiento de los PHR en EMUNI en retina humana ha sido escasamente estudiado hasta el momento del desarrollo de esta Tesis doctoral. Existen publicaciones centradas en VKH (Fong et al., 2011), en Birdshot (Keane et al., 2013; Garcia-Garcia et al., 2017), y en coroiditis tuberculosa (Pérez Bartolomé et al., 2016), y son escasas las que incluyen etiología múltiple del EM como lo hizo Grewal en 2017 (Grewal et al., 2017). Nuestro trabajo incluye pacientes con edema macular en el contexto de uveítis no infecciosas de cualquier tipo con lo que se ha obtenido una visión general de este tipo de patología tan variada en su etiología pero tan similar en su fisiopatogenia.

El diseño prospectivo de un estudio aporta valor científico al mismo. Este trabajo además de serlo, ha resultado de la recolección de datos de tres centros localizados en tres áreas geográficas distintas de España lo que ha aportado un mayor número de casos, un mayor impacto de los resultados, una muestra más representativa de la población española confiriendo una mejor validez externa, una mayor calidad y relevancia científica. Por otro lado, ha exigido una mayor rigurosidad metodológica y de control de calidad en la toma de datos. El empleo en la actualidad de programas informáticos *en línea* como el eCRD ha facilitado todo ello.

En cuanto al tamaño de la muestra, este estudio está en sintonía con el resto de publicaciones hasta el momento. El número relativamente pequeño de casos incluidos en el estudio responde a la incidencia de 15-50 casos por cada 100.000 habitantes en España de las uveítis. Esto ha limitado la precisión del análisis estadístico.

Previamente en este texto se ha definido qué se entiende en TCO por PHR. En dicha definición participa ineludiblemente la subjetividad del investigador ya que en el momento de desarrollo de esta Tesis no había comercializado, hasta donde llegaba nuestro conocimiento, ningún *software* que pudiese identificar y cuantificar estos puntos de una manera objetiva. Esta subjetividad es una característica poco deseable en un trabajo científico pero que se comparte con el resto de publicaciones que hasta el momento de desarrollo de este trabajo existen en PHR en EMUNI (Fong et al., 2011; Keane et al., 2013; Garcia-Garcia et al., 2017; Grewal et al. 2017).

6.2. *Discusión de los resultados*

La uveítis es una patología con importante repercusión socioeconómica en los pacientes afectados al presentarse en población joven y de mediana edad. Las UNI suponen un amplio y heterogéneo grupo, algunas asociadas a signos sistémicos dentro de complejos síndromes.

Dentro de sus complicaciones potenciales, es el EM la primera causa de pérdida de visión. Este efecto deletéreo sobre la AV puede hacerse irreversible si se mantiene en el tiempo. Para el estudio del EMU resulta imprescindible la TCO que aporta datos cuantitativos tales como el GMC, y otros cualitativos, entre los que se encuentran los PHR. Estos puntos fueron descritos por primera vez en 2009 por el grupo de investigación en retinopatía diabética de Viena liderado por Bolz (Bolz et al., 2009). Posteriormente se describieron también en DMAE, TM tipo 2, ORV, RP, enfermedad de Stargardt y EB. Numerosas investigaciones en estas patologías retinianas hacen referencia a la presencia y comportamiento de estos PHR en relación a la AV y el EM (Lee et al., 2016; Segal et al., 2016; Christenbury et al., 2013; Fragiotta et al., 2017; Fragiotta et al., 2018; Schreur et al., 2018; Parodi, Arrigo et al., 2018). Sin embargo, son escasas las publicaciones que profundizan en el papel de los PHR en el EMU, y más en concreto, en el EMUNI (Fong et al., 2016; Keane et al., 2013; Garcia-Garcia et al., 2017; Grewal et al., 2017; Agrawal et al., 2018).

Por todo ello, se ha realizado este estudio multicéntrico, prospectivo y observacional sobre la influencia del número y distribución de los PHR en el EMUNI con un seguimiento de 12 meses.

En cuanto a la clasificación anatómica (siguiendo la nomenclatura SUN) la suma de los pacientes con EMUNI en uveítis posterior y panuveítis fue superior (14 pacientes de 24 en total) a la de las uveítis anterior e intermedia combinadas (10 de 24 ojos). Esto va acorde con las revisiones publicadas (Fardeau et al., 2016).

6.2.1. Influencia del número y de la distribución de los puntos en el grosor macular central

En relación al número y distribución de los puntos, se ha hallado una influencia de ambos en el edema macular expresado en GMC. Durante el seguimiento de 12 meses, globalmente el número de PHR progresivamente disminuyó a la vez que lo hizo el EM en respuesta al tratamiento administrado ($p=0.017$). Asimismo, y de manera paralela a la reducción del GMC, dichos puntos migraron desde la retina externa hacia la retina interna ($p=0.004$).

Al analizar cada subtipo de uveítis atendiendo a su localización, de manera similar se observó dicho movimiento hacia capas más internas de la retina coincidiendo con la resolución del edema y la mejoría de la AV.

En resumen, la disminución del GMC se asoció a la disminución del número de PHR y a su distribución en retina interna.

Otros autores han descrito esta asociación entre número y grosor macular en DMAE. Es el caso de Abri quien publicó un estudio sobre DMAE húmeda resistente a Ranibizumab (AbriAghdam et al., 2015). En él observó que en las 500 μm centrales maculares la reducción cuantitativa de puntos se correspondía con la del edema medido por TCO ($p= 0.01$). Lee describió retrospectivamente una asociación entre el número basal y el GMC tras tratamiento en DMAE neovascular ($p=0.002$) (Lee et al., 2016). En 2016 Segal fue más allá al afirmar que tras el análisis multivariable (Segal et al., 2016), la presencia de más de 20 puntos en la visita basal se correlacionaba con una mayor resolución del GMC tras tratamiento con bevacizumab ($p<0.001$).

En EMD, son varios los autores que han publicado acerca del número de PHR y el EM. Framme ya en 2012 (Framme et al., 2012), a diferencia de sus hallazgos en DMAE dos años atrás (Framme et al., 2010), publicó una disminución en el número de puntos y en el GMC tras tratamiento anti VEGF, sin embargo, no halló correlación estadísticamente positiva entre ambos. El grupo de Lee, describió que la reducción del EM tras bevacizumab se correlacionaba con el número de PHR pero esta vez, en un subgrupo dentro de su población de estudio (Lee et al., 2018). Por último, Schreur en 2018 describió que el GMC pasados tres meses del tratamiento del edema, se asociaba de una manera independiente con un mayor número de PHR basales ($P=0.006$) (Schreur et al., 2018).

En cuanto a las publicaciones en EMUNI, ninguna de las publicadas hasta el momento de desarrollo de esta Tesis hace referencia a dicha influencia en el GMC que sí hemos registrado por primera vez en la literatura (Berasategui et al., 2018).

6.2.2. Comportamiento de los puntos en EMUNI

Respecto a la distribución de los PHR en la RNS en EMUNI se ha publicado aunque poco hasta el momento actual. García-García en coroidopatía de Birdshot se limitó a describir la presencia de PHR en la retina externa y en la coroides en un estudio prospectivo de 12 pacientes con EM subretiniano y 21 controles sanos (García-García et al., 2017). Keane también en Birdshot (Keane et al., 2013), los describe pero esta vez en retina extramacular y en pacientes con atrofia en vez de edema retiniano. En otras patologías, por ejemplo en DMAE, Segal objetivó que los ojos con menor número en retina interna tenían mayor reducción del GMC ($p=0.01$) (Segal et al., 2016).

Distintos hallazgos de otros investigadores han arrojado algo más de luz al comportamiento de los puntos. Uji relacionó en EMD la disrupción de la MLE y de la zona elipsoide con la presencia de PHR en la retina externa ($p<0.001$) (Uji et al., 2012). También en diabetes, Lee halló un mayor número de puntos en la retina interna de los pacientes con diagnóstico de EM difuso que en los que presentaron EM focal (Lee et al., 2018), sin embargo, no corroboró dicho hallazgo con la presencia de puntos en retina externa. Schreur, por su parte, publicó en 2018 que la mayor parte de sus pacientes con EMD presentaron PHR en la retina interna y que la disminución total de puntos tras tratamiento del edema se debió fundamentalmente a la reducción también en dicha capa (Schreur et al., 2018).

En ORV, Mo relacionó la presencia de puntos en las capas más externas con aquellos casos con MLE alterada, es decir, los más avanzados (Mo et al., 2017). De una manera muy similar Kuroda ($p<0.001$) y Nagasaka hicieron la misma asociación en RP (Nagasaka et al., 2018; Kuroda et al., 2014).

Dentro de nuestros hallazgos en la evolución del número de PHR durante el seguimiento, objetivamos un repunte en el porcentaje de ojos clasificados como de más de 11 puntos (grupo C+D). Esto no se acompañó de un repunte en la migración de nuevo hacia capas externas de la retina, ya que continuó la tendencia a la baja (47.7% de ojos con PHR en retina externa al mes 1 frente al 34.7% en la visita al mes 3). Sin embargo, al analizar la actividad inflamatoria en cuanto a la presencia de Tyndall en

cámara anterior, vitritis y/o vasculitis (figura 7) resulta llamativa que al tercer mes la reducción en el número de pacientes con vitritis y vasculitis no siguió la tendencia bajista marcada que ocurrió entre la visita basal y el mes 1, y que sin embargo, sí se dio de nuevo en el mes 6° de seguimiento. Esto podría tener relación con los hallazgos previamente descritos en cuanto al número de PHR y a su vez, todo con la detección de algunos casos de recidiva de los signos inflamatorios. El repunte de vitritis al final del seguimiento pudo también estar detrás del estancamiento tanto en porcentaje de pacientes con más de 11 puntos en RNS, como con puntos en retina externa, con respecto al mes 6.

6.2.3. Etiología de los puntos hiperreflectivos

Como se ha comentado previamente, existen varias teorías para explicar el origen de los PHR. Puesto que el EMU no se caracteriza por la presencia de exudados duros es razonable descartar este origen. Dada la naturaleza absolutamente inflamatoria del EMU y el comportamiento observado de los PHR en los casos analizados es plausible pensar que podría tratarse de células inflamatorias.

Ante un proceso autoinmune/autoinflamatorio como es la uveítis, la microglía presente de manera fisiológica en estado de reposo en las capas internas de la retina rodeando los vasos, se activa y cambia su conformación de célula ramificada a redondeada a la vez que se desplaza hacia la retina más externa. Durante esta migración libera $TNF\alpha$, IL-1, VEGF y NO que aumentan la permeabilidad y alteran la función del EPR. También produce MCP-1, una quimioquina que atrae monocitos sistémicos, y disminuye la síntesis de citocinas antiinflamatorias (Daruich et al., 2018). Estas citocinas proinflamatorias favorecen la hiperpermeabilidad –y por tanto el EM- al romper la BHR externa como consecuencia de la disminución en el número de uniones intercelulares del EPR. Los leucocitos que llegan a la circulación coroidea se van a encontrar con un paso facilitado a la RNS. La suma de las células microgliales migradas y de los leucocitos sistémicos puede explicar el aumento de PHR que acompaña al EMUNI, así como, la mayor distribución en la retina más externa. Esta descripción de la fisiopatogenia se apoya en numerosos modelos experimentales de UNI autoinmune en ratas (Rao et al., 2003; Okunuki et al., 2019).

Una vez iniciado el tratamiento inmunosupresor, las células de la microglía y el resto de células de la inmunidad ven restringida su actividad pro-inflamatoria: las primeras

vuelven a su estado de quiescencia en la retina interna, mientras que las segundas regresan a coroides. Además, la recuperación de las fuertes uniones intercelulares del EPR junto a un eficiente sistema de drenaje activo, hacen que el fluido desaparezca y con él se reduzca el GMC.

Otros autores coinciden con esta hipótesis histológica de los PHR. Es el caso de Coscas en DMAE que lo justifica por la rápida respuesta del número al tratamiento y al posible origen autoinflamatorio de dicha enfermedad (Coscas et al., 2013).

En EMD, Lee también lo defiende al detectar una relación directa y positiva entre la concentración de CD14 soluble en HA como biomarcador de la activación de monocitos y el número de puntos en retina interna (Lee et al., 2018).

Nagasaka en RP también lo propone como posibilidad frente a células del EPR migradas (Nagasaka et al., 2018). Justifica su teoría en que dicha microglía migra tras activarse en respuesta al daño de los FR y esto explica que haya más puntos en áreas con mayor alteración de la zona elipsoide y de baja autofluorescencia.

En último lugar, De Benedetto en EMD plantea la dicotomía: microglía *vs* exudados duros. Para defender la primera, hace referencia a los estudios experimentales en uveítis autoinmune en ratas de Tang y Jousen (De Benedetto et al., 2015; Tang et al., 2011; Jousen et al., 2004).

En resumen, nuestros resultados apoyan con firmeza que los PHR corresponden a células microgliales y posiblemente también a otras células inflamatorias atendiendo a su comportamiento a lo largo del seguimiento de 12 meses.

Basamos nuestra hipótesis en las numerosas publicaciones en modelos experimentales de uveítis autoinmune a cerca de su papel pro-inflamatorio retiniano, y en la respuesta al tratamiento inmunosupresor objetivada tanto cuantitativa como cualitativamente en los PHR.

Descartamos que se trate de exudados duros –como defienden Bolz en EMD (Bolz et al., 2009), Ogino en ORV (Ogino et al., 2012), o Baumüller en TM tipo 2- ya que no son hallazgos habituales en EMUNI (Baumüller et al., 2010).

Tampoco consideramos a los FR degenerados como origen histológico de los puntos como hizo Uji en 2012 en su estudio sobre EMD (Uji et al., 2012). Los pacientes incluidos en este estudio presentaron en su mayoría una MLE y una zona elipsoide íntegras. Además, 10 de los 24 ojos fueron clasificados dentro del grupo de uveítis anterior (5 pacientes) o intermedia (5 pacientes) sin retinitis asociada.

En último lugar, a la vista de todo lo descrito consideramos poco probable que sean células del EPR migradas a la retina interna. Balaratnasingam en DMAE y Chen en la distrofia viteliforme de Best presentaron sendos estudios histológicos de los PHR obtenidos de ojos donados (Balaratnasingam et al., 2017; Chen et al., 2016). Ambos hallaron células del EPR, aunque en el caso de Chen se entremezclaban con lipofucsina y otras moléculas propias de las lesiones viteliformes.

En el caso de las UNI, el daño al EPR suele asociarse a uveítis crónicas posteriores o panuveítis siendo éstas sólo parte de nuestra muestra. En lo que respecta a las publicaciones en EMUNI, tan sólo Fong en VKH hipotetiza a cerca de la histología de los PHR y defiende un origen vascular dado el tamaño de los puntos que su grupo describe en coroides y la tendencia a la disminución en su número en la fase crónica cicatrizante de la enfermedad (Fong et al., 2011).

Nuestros hallazgos podrían tener repercusión en la monitorización de los pacientes con EMU. La confirmación de que los PHR constituirían un biomarcador patogénico y de respuesta al tratamiento podría repercutir en el abordaje terapéutico de estos pacientes; las características (cantidad y localización de los PHR) sería otro dato más a tener en cuenta a la hora de tomar decisiones terapéuticas como incrementar o disminuir el grado de inmunosupresión a los pacientes, o incluso podría constituir un dato a considerar a la hora de tomar la decisión de finalizar el tratamiento inmunosupresor, decisión que se toma a día de hoy siguiendo criterios totalmente arbitrarios como que el paciente esté un periodo determinado de tiempo en remisión

6.2.4. Influencia del número y de la distribución de los puntos en la AV

Por lo que concierne a la influencia de los parámetros de TCO en la AV, no encontramos una relación estadísticamente significativa independiente ni con el número de PHR ($p=0.513$) ni con la distribución de los mismos ($p=0.324$). Sin embargo, sí hallamos al aplicar el modelo ajustado para la estimación de la AV, que la disminución en el GMC se asociaba a la mejoría de la AV ($p=0.002$); hallazgo esperable y coherente con estudios publicados sobre EMU.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

7. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los puntos fuertes del estudio en el que se ha basado esta Tesis Doctoral son la aportación a un campo de la Oftalmología, las uveítis no infecciosas, donde pocas publicaciones existen al respecto del comportamiento de los puntos hiperreflectivos retinianos; también el diseño prospectivo y la participación de tres centros de referencia en uveítis; así como, la centralización y el enmascaramiento del análisis de las imágenes de TCO por dos investigadores.

Los puntos débiles principales fueron por un lado el número de casos incluidos en el estudio que limitó la precisión del análisis estadístico, y por otro, la evaluación subjetiva de los PHR en TCO llevada a cabo por los dos investigadores. Debe señalarse que la coincidencia inter-investigador fue del 92.5%, aun así, el empleo en futuras investigaciones de *software* capaz de analizar automáticamente estos puntos aportaría probablemente datos más exactos.

FUTURAS INVESTIGACIONES

8. FUTURAS INVESTIGACIONES

La valoración objetiva y automática de los puntos hiperreflectivos será clave en un futuro cercano para un adecuado análisis de su utilidad en el estudio de la patogenia del edema macular uveítico y en su papel como biomarcador. En esta línea hemos iniciado un proyecto junto con el grupo de investigación de neurología de BioCruces para diseñar un software de detección automática de puntos hiperreflectivos.

RESULTADOS Y OBJETIVOS

9. RESULTADOS Y OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL: describir las características en cuanto a número y distribución de los puntos hiperreflectivos en la retina de pacientes con edema macular uveítico no infeccioso y su respuesta tras tratamiento empleando tomografía de coherencia óptica

1. Los puntos hiperreflectivos en tomografía de coherencia óptica son un hallazgo frecuente en la retina de pacientes con edema macular uveítico no infeccioso.
2. La tomografía de coherencia óptica es un instrumento útil en la evaluación de los puntos hiperreflectivos.
3. El número de puntos hiperreflectivos se redujo a lo largo del seguimiento de forma paralela al desplazamiento de dichos puntos a las capas más internas de la retina y a la disminución del grosor macular central.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- **Analizar la posible influencia del número de puntos hiperreflectivos detectados por tomografía de coherencia óptica en la agudeza visual**
 - La agudeza visual no se asoció con el número de puntos hiperreflectivos
- **Analizar la posible influencia del número de puntos hiperreflectivos en el grosor macular central**
 - El número de puntos hiperreflectivos tuvo influencia en los valores del grosor macular central: la disminución del grosor macular central se asoció a una disminución en el número

- **Analizar la posible influencia de la distribución de puntos hiperreflectivos en retina externa e interna en la agudeza visual detectados por tomografía de coherencia óptica en la agudeza visual**
 - La agudeza visual no se asoció con la distribución de los puntos en el espesor retiniano

- **Analizar la posible influencia de la distribución de puntos hiperreflectivos en retina externa e interna en el grosor macular central detectados por TCO**
 - La distribución de los puntos hiperreflectivos tuvo influencia en los valores del grosor macular central: la disminución del grosor macular central se asoció a una distribución de los puntos en la retina más interna

- **Analizar los factores clínicos del edema macular uveítico no infeccioso**
 - El edema macular uveítico no infeccioso es más frecuente en uveítis posterior y panuveítis

- **Analizar la posible influencia del grosor macular central en la agudeza visual**
 - La disminución del grosor macular central se asoció a una mejoría de la agudeza visual

CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

- 1. El número de puntos hiperreflectivos se redujo a lo largo del seguimiento de forma paralela al desplazamiento de dichos puntos a las capas más internas de la retina.**

- 2. La disminución del grosor macular central se asoció a una distribución de los puntos hiperreflectivos en la retina más interna**

- 3. La disminución del grosor macular central se asoció a una disminución en el número de puntos hiperreflectivos**

- 4. La agudeza visual no se asoció con el número ni distribución de los puntos hiperreflectivos**

BIBLIOGRAFÍA

- AbriAghdam K**, Pielen A, Framme C, Junker B. Correlation between hyperreflective foci and clinical outcomes in neovascular age-related macular degeneration after switching to aflibercept. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:6448–64455.
- Abu El-Asrar AM**, Berghmans N, Al-Obeidan SA, Gikandi PW, Opdenakker G, Van Damme J, Struyf S. Local cytokine expression profiling in patients with specific autoimmune uveitic entities. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019 Jun 4:1-10.
- Accorinti M**, Okada AA, Smith JR, Gilardi M. Epidemiology of macular edema in uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(2):169-180.
- Adhi M**, Aziz S, Muhammad K, Adhi MI. Macular thickness by age and gender in healthy eyes using spectral domain optical coherence tomography. *PLoSOne* 2012;7(5).
- Agrawal R**, Arora R, Keane PA, Agarwal A, Pavesio C. Morphometric features on enhanced depth imaging optical coherence tomography scans in idiopathic posterior uveitis or panuveitis. *Int Ophthalmol.* 2018 Jun;38(3):993-1002.
- Atkinson EG**, Jones S, Ellis BA, Dumonde DC, Graham E. 1991. Molecular size of retinal vascular leakage determined by FITC-dextran angiography in patients with posterior uveitis. *Eye Lond. Engl.* 5 (Pt 4), 440–446.
- Balaratnasingam C**, Messinger JD, Sloan KR, Yannuzzi LA, Freund KB, Curcio CA. Histologic and optical coherence tomographic correlates in drusenoid pigment epithelium detachment in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2017 May;124(5):644-656.
- Baumüller S**, CharbellIssa P, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG. Outer retinal hyperreflective spots on spectral-domain optical coherence tomography in macular telangiectasia type 2. *Ophthalmology.* 2010;117:2162–8.
- Baxter SL**, Pistilli M, Pujari SS, et al. Risk of choroidal neovascularization among the uveitides. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(3):468–477.
- Berasategui B**, Fonollosa A, Artaraz J, Ruiz-Arruza I, Ríos J, Matas J, Llorenç V, Diaz-Valle D, Sastre-Ibañez M, Arriola-Villalobos P, Adan A. Behavior of hyperreflective foci in non-infectious uveitic macular edema, a 12-month follow-up prospective study. *BMC Ophthalmol.* 2018 Jul 20;18(1):179.
- Bloch-Michel E**, Nussenblatt RB. International uveitis study group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol.* 1987;103:234-235.

- Bolz M**, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al. Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116:914–20.
- Chan NS**, Ti SE, Chee SP. Decision-making and management of uveitic cataract. *Indian J Ophthalmol*. 2017 Dec;65(12):1329-1339.
- Chen KC**, Jung JJ, Curcio CA, Balaratnasingam C, Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Freund KB, Yannuzzi LA. Intraretinal hyperreflective foci in acquired vitelliform lesions of the macula: clinical and histologic study. *Am J Ophthalmol*. 2016 Apr;164:89-98.
- Christenbury JG**, Folgar FA, O'Connell RV, Chiu SJ, Farsiu S, Toth CA; Age-related Eye Disease Study 2 Ancillary Spectral Domain Optical Coherence Tomography Study Group. Progression of intermediate age-related macular degeneration with proliferation and inner retinal migration of hyperreflective foci. *Ophthalmology*. 2013 May;120(5):1038-45.
- Cordero-Coma M**, Sobrin L. Anti-tumor necrosis factor- α therapy in uveitis. *Surv Ophthalmol*. 2015 Nov-Dec;60(6):575-89.
- Coscas G**, de Benedetto U, Coscas F et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*, vol. 229, pp. 32–37, 2013.
- Cuiña R**, Méndez R, Benítez del Castillo JM, Gegúndez Fernández JA, Díaz Valle D. Recuerdo anatómico. En: Díaz Llopis M., Calonge M., Sainz de la Maza M.T., Benítez Del Castillo J.M., Gallego Pinazo R., Fernando Arévalo J. Uveítis y escleritis: diagnóstico y tratamiento. Ed. Sociedad Española de Oftalmología. Madrid. 2014.
- Daniel E**, Pistilli M, Pujari SS, Kaçmaz RO, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Suhler EB, Thorne JE, Foster CS, Jabs DA, Levy-Clarke GA, Kempen JH. Risk of hypotony in noninfectious uveitis. *Ophthalmology*. 2012 Nov;119(11):2377-85.
- Daruich A**, Matet A, Moulin A, Kowalczyk L, Nicolas M, Sellam A, Rothschild PR, Omri S, Gélizé E, Jonet L, Delaunay K, De Kozak Y, Berdugo M, Zhao M, Crisanti P, Behar-Cohen F. Mechanisms of macular edema: beyond the surface. *Prog Retin Eye Res*. 2018 Mar;63:20-68.
- De Benedetto U**, Sacconi R, Pierro L, Lattanzio R, Bandello F. Optical coherence tomographic hyperreflective foci in early stages of diabetic retinopathy. *Retina*. 2015;35:449–53.

- Deschenes J.** International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2008 Jan-Feb;16(1):1-2.
- Díaz Valle D,** Arriola Villalobos P, Méndez Fernández R. Epidemiología e importancia de las uveítis. En: Díaz Valle D., Méndez Fernández R., Benítez del Castillo Sánchez J.M. Actualización en el tratamiento de las uveítis. Ed. Sociedad Española de Oftalmología. Madrid. 2007.
- Diccionario** de términos médicos. Real Academia Nacional de Medicina. Panamericana, 2012
- Garcia-Garcia O,** Jordan-Cumplido S, Subira-Gonzalez O, Garcia-Bru P, Arias L, Caminal-Mitjana JM. Feasibility of swept-source OCT for active birdshot chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017 Aug;255(8):1493-1502.
- Grajewski PB,** Silver RK, Agarwal et al. Endogenous IRBP can be dispensable for generation of natural CD4+ CD25+ regulatory T cells that protect from IRBP induced retinal autoimmunity. *Journal of Experimental Medicine*, vol. 203, no. 4, pp. 851–856, 2006.
- Grewal DS,** O'Sullivan ML, Kron M, Jaffe GJ. Association of Disorganization of Retinal Inner Layers With Visual Acuity In Eyes With Uveitic Cystoid Macular Edema. *Am J Ophthalmol.* 2017 May;177:116-125.
- Gritz DC,** Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California: the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004; 111:491–500.
- Grupo** Español Multicéntrico para Estudio de las Uveítis GEMU Sociedad Española de Uveítis e Inflamación Ocular SEDU. Uveítis. Protocolos diagnósticos y nuevas estrategias terapéuticas. 2011.
- Gulati N,** Forooghian F, Lieberman R, Jabs DA. Vascular endothelial growth factor inhibition in uveitis: a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2011 Feb;95(2):162-5.
- Fardeau C,** et al. Uveitic macular edema. *Eye.* 2016; 30:1277–1292.
- Fong AH,** Li KK, Wong D. Choroidal evaluation using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina.* 2011 Mar;31(3):502-9.
- Fonollosa A,** Artaraz J, Les I, Martínez-Berriotxo A, Izquierdo JP, López AS, Gardeazabal J, Berasategui B, Martínez-Alday N. Sarcoid intermediate uveitis following Etanercept treatment: a case report and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012 Feb;20(1):44-8.

- Fonollosa A**, Coronado E, Catalan R, Gutierrez M, Macia C, Zapata MA, Martinez-Alday N, Simo R, Garcia-Arumi J. Vitreous levels of somatostatin in patients with chronic uveitic macular oedema. *Eye (Lond)*. 2012 Oct;26(10):1378-83.
- Fonollosa A**, Valcarcel M, Salado C, Pereiro X, Vecino E. Effect of Somatostatin on human retinal pigment epithelial cells permeability. *Exp Eye Res*. 2019 Apr 10;184:15-23.
- Foster CS**, Kothari S, Anesi SD, Vitale AT, Chu D, Metzinger JL, et al. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(1):1–17.
- Fragiotta S**, Carnevale C, Cutini A, Vingolo EM. Correlation between retinal function and microstructural foveal changes in intermediate age related macular degeneration. *Int J Retina Vitreous*. 2017 May 8;3:8.
- Fragiotta S**, Rossi T, Cutini A, Grenga PL, Vingolo EM. Predictive factors for development of neovascular age-related macular degeneration: A Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Study. *Retina*. 2018 Feb;38(2):245-252.
- Framme C**, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Small dense particles in the retina observable by spectral-domain optical coherence tomography in age related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:5965–9.
- Framme C**, Schweizer P, Imesch M, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Behavior of SD-OCT-detected hyperreflective foci in the retina of anti-VEGF-treated patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:5814–8.
- Godfrey WA**. Characterization of the choroidal mast cell. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc*. 1987;85: 557–599.
- Goldhardt R**, Rosen BS. Uveitic Macular Edema: treatment update. *Curr Ophthalmol Rep*. 2016;4(1):30–7.
- Grajewski RS**, Boelke AC, Adler W, Meyer S, Caramoy A, Kirchof B, Cursiefen C, Heindl LM. Spectral-domain optical coherence tomography findings of the macula in 500 consecutive patients with uveitis. *Eye Lond. Engl*. 2016;30: 1415–1423
- 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.
- Jaffe GJ**, Dick AD, Brézín AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med*. 2016 Sep 8;375(10):932–43.

- Joussen AM**, Poulaki V, Le ML, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J* 2004;18:1450–1452.
- Kang JW**, Lee H, Chung H, Kim HC. Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after intravitreal bevacizumab for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252:1413–21.
- Kang JW**, Chung H, Chan Kim H. Correlation of optical coherence tomographic foci with visual outcomes in different patterns of diabetic macular edema. *Retina*. 2016;36:1630–09.
- Ke D**, Sun G, Jiang HJ, H Shao. PD-L1hi retinal pigment epithelium (RPE) cells elicited by inflammatory cytokines induce regulatory activity in uveitogenic T cells. *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 88, no. 6, pp. 1241–1249, 2010.
- Keane PA**, Allie M, Turner SJ, Southworth HS, Satta SR, Murray PI, Denniston AK. Characterization of birdshot chorioretinopathy using extramacular enhanced depth optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Mar;131(3):341-50.
- Keino H**, Horie S, Sugita S. Immune Privilege and Eye-Derived T-Regulatory Cells. *J Immunol Res*. 2018 May 20;2018:1679197.
- Kern TS**. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res*. 2007; 2007:95103.
- Kilmartin DJ**, Forrester JV, Dick AD. Rescue therapy with mycophenolate mofetil in refractory uveitis. *Lancet*. 1998;352(9121):35–6.
- Kuroda M**, Hiram Y, Hata M, Mandai M, Takahashi M, Kurimoto Y. Intraretinal hyperreflective foci on spectral-domain optical coherence tomographic images of patients with retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol*. 2014 Feb 24;8:435-40.
- Kuryltsiv NB**, Halei KM. The role of interleukins and their inhibitors in the development of autoimmune uveitis. *Wiad Lek*. 2019;72(4):716-722.
- Lee H**, Ji B, Chung H, Kim HC. Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2016;36:465–75.
- Lee H**, Jang H, Choi YA, Kim HC, Chung H. Association between soluble CD14 in the aqueous humor and hyperreflective foci on Optical Coherence Tomography in

patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Feb 1;59(2):715-721.

- Li X**, Liang D, Shao H, Born WK, Kaplan HJ, Sun D. Th17-type autoreactive T cells contribute to pathogenicity in autoimmune diseases, including autoimmune uveitis. *Cell Immunol.* 2019 May;339:24-28.
- Liu W**, Putnam AL, Xu-Yu Z, Szot GL, Lee MR, Zhu S, Gottlieb PA, Kapranov P, Gingeras TR, Fazekas de St Groth B, Clayberger C, Soper DM, Ziegler SF, Bluestone JA. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *J Exp Med.* 2006 Jul 10;203(7):1701-11.
- Maitra P**, Kumar DA, Agarwal A. Epiretinal membrane profile on spectral domain optical coherence tomography in patients with uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2019 Mar;67(3):376-381.
- Matas J**, Llorenç V, Fonollosa A, Esquinas C, Diaz-Valle D, Berasategui B, Mesquida M, Artaraz J, Rios J, Adan A. Predictors for functional and anatomic outcomes in macular edema secondary to non-infectious uveitis. *PLoS One.* 2019 Jan 24;14(1).
- Mo B**, Zhou HY, Jiao X, Zhang F. Evaluation of hyperreflective foci as a prognostic factor of visual outcome in retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol.* 2017 Apr 18;10(4):605-612.
- Nagasaka Y**, Ito Y, Ueno S, Terasaki H. Number of hyperreflective foci in the outer retina correlates with inflammation and photoreceptor degeneration in retinitis pigmentosa. *Ophthalmol Retina.* 2018 Jul;2(7):726-734.
- Nascimento H**, Yasuta MK, Marquezan MC, Salomão GH, González D, Francesconi C, Muccioli C, Belfort R Jr. Uveitic band keratopathy: child and adult. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2015 Dec;5(1):35.
- Nguyen QD**, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10050):1183–92.
- Nickla DL**, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog. Retin. Eye Res.* 2010;29: 144–168.
- Nishijima K**, Murakami T, Hirashima T, Uji A, Akagi T, Horii T, Ueda-Arakawa N, Muraoka Y, Yoshimura N. Hyperreflective foci in outer retina predictive of

photoreceptor damage and poor vision after vitrectomy for diabetic macular edema. *Retina*. 2014 Apr;34(4):732-40.

Ogino K, Murakami T, Tsujikawa A, et al. Characteristics of optical coherence tomographic hyperreflective foci in retinal vein occlusion. *Retina*. 2012;32:77–8.

Okunuki Y, Mukai R, Nakao T, Tabor SJ, Butovsky O, Dana R, Ksander BR, Connor KM. Retinal microglia initiate neuroinflammation in ocular autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 May 14;116(20):9989-9998.

Ota M, Nishilima K, Sakamoto A, Murakami T, Takayama K, Horii T, Yoshimura N. Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with Diabetic Maculopathy accompanying macular detachment. *Ophthalmology* 2010; 117: 1996-200

Papadaki T, Zacharopoulos I, Iaccheri B, Fiore T, Foster CS. Somatostatin for uveitic cystoid macular edema (CME). *Ocul Immunol Inflamm*. 2005 Dec;13(6):469-70.

Parodi MB, Romano F, Sacconi R, Casati S, Marchini G, Bandello F, Iacono P. Intraretinal hyperreflective foci in best vitelliform macular dystrophy. *Retina*. 2018 Dec;38(12):2379-2386.

Parodi MB, Arrigo A, Romano F, Aragona E, Marchese A, Cicinelli MV, Mercuri S, Bandello F. Hyperreflective foci number correlates with choroidal neovascularization activity in angioid streaks. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Jul 2;59(8):3314-3319.

Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Rosenbaum JT, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(4):500–509.

Pérez Bartolomé F, et al. Hyper-reflective foci on ocular coherence tomography in tuberculous choroiditis. *Journal Français d’Ophtalmologie*. 2016

Piri N, Nesmith BL, Schaal S. Choroidal hyperreflective foci in Stargardt disease shown by spectral-domain optical coherence tomography imaging: correlation with disease severity. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Apr;133(4):398-405.

Pleyer U, Algharably EA-H, Feist E, Kreutz R. Small molecules as therapy for uveitis: a selected perspective of new and developing agents. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(13):1311–23.

Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, et al.; SYCAMORE Study Group. Adalimumab plus

Methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1637–46.

- Ramdas WD**, Pals J, Rothova A, Wolfs RCW. Efficacy of glaucoma drainage devices in uveitic glaucoma and a meta-analysis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019 Jan;257(1):143-151.
- Ramón y Cajal S.** Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados. Moya, Madrid, 1899.
- Rao NA**, Kimoto T, Zamir E, et al. Pathogenic role of retinal microglia in experimental uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:22–31.
- Rathnasamy G**, Foulds WS, Ling EA, Kaur C. Retinal microglia - A key player in healthy and diseased retina. *Prog Neurobiol.* 2019 Feb;173:18-40.
- Rossi DC**, Ribi C, Guex-Crosier Y. Treatment of chronic non-infectious uveitis and scleritis. *Swiss Med Wkly.* 2019 Mar 10;149.
- Sacconi R**, Sarraf D, Garrity S, Freund KB, Yannuzzi LA, Gal-Or O, Souied E, Sieiro A, Corbelli E, Carnevali A, Querques L, Bandello F, Querques G. Nascent Type 3 neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina.* 2018 Nov;2(11):1097-1106.
- Sachdeva RP.** Functional anatomy of macula and diagnostic procedures for macular function in clear media. *Indian Journal of Ophthalmology.* 1983. vol 31. issue 3, 105-107.
- Sakaguchi S.** Naturally arising CD4+ regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annual Review of Immunology*, vol. 22, no. 1, pp. 531–562, 2004.
- Santos M**, Marcos C, Gallardo JM, Gómez MA, Collantes E, Ramírez R, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res.* 2001;33(5):251–5
- Schewitz-Bowers LP**, Lait PJP, Copland DA, Chen P, Wu W, Dhanda AD, et al. Glucocorticoid-resistant Th17 cells are selectively attenuated by cyclosporine A. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(13):4080–5
- Schreur V**, Altay L, van Asten F, Groenewoud JMM, Fauser S, Klevering BJ, Hoyng CB, de Jong EK. Hyperreflective foci on optical coherence tomography associate with treatment outcome for anti-VEGF in patients with diabetic macular edema. *PLoS One.* 2018 Oct 31;13(10):e0206482.

- Segal O**, Barayev E, Nemet AY, Geffen N, Vainer I, Mimouni M.. Prognostic value of hyperreflective foci in neovascular age-related macular degeneration treated with bevacizumab. *Retina*. 2016 nov;36(11):2175-2182.
- Silver R**, Horai J, Chen et al. Retina-specific T regulatory cells bring about resolution and maintain remission of autoimmune uveitis. *The Journal of Immunology*, vol. 194, no. 7, pp. 3011–3019, 2015.
- Silverman SM**, Wong WT. Microglia in the Retina: Roles in Development, Maturity, and Disease. *Annu Rev Vis Sci*. 2018 Sep 15;4:45-77.
- Sugita S**. Role of ocular pigment epithelial cells in immune privilege. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. vol. 57, no. 4, pp. 263–268, 2009
- Sugita S**, Horie O, Nakamura et al. Retinal pigment epithelium-derived CTLA-2 α induces TGF β -producing T regulatory cells. *The Journal of Immunology*, vol. 181, no. 11, pp. 7525–7536, 2008.
- Suhler EB**, Adán A, Brézin AP, Fortin E, Goto H, Jaffe GJ, et al. Safety and efficacy of Adalimumab in patients with noninfectious uveitis in an ongoing open-label study: VISUAL III. *Ophthalmology*. 2018;125(7):1075–87.
- Tanaka S**, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Research*, vol. 27, no. 1, pp. 109–118, 2017.
- Tang J**, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2011;30:343–358.
- Taylor WA**. Ocular immunosuppressive microenvironment. *Chemical Immunology and Allergy*, vol. 92, pp. 71–85, 2007.
- Uji A**, Murakami T, Nishijima K, et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:710–7.
- Vujosevic S**, Bini S, Midena G, et al. Hyperreflective intraretinal spots in diabetics with and without non proliferative diabetic retinopathy: an in vivo study using spectral domain optical coherence tomography. *J Diabetes Res*. 2103;2013:5. Article ID 491835.
- Weingessel B**, Miháltz K, Gleiss A, Sulzbacher F, Schütze C, Vécsei-Marlovits PV. Treatment of diabetic macular edema with intravitreal antivascular endothelial growth factor and prompt versus deferred focal laser during long-term follow-up and identification of prognostic retinal markers. *J Ophthalmol*. 2018 Oct 1;2018:3082560.

- Wexler A**, Sand T, Elsas TB. Macular thickness measurements in healthy Norwegian volunteers: an optical coherence tomography study. *BMC Ophthalmol* 2010;10:13
- Wu L**, Evans T, Saravia M, Schlaen A, Couto C. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Jpn J Ophthalmol*. 2009;53(1):57–60.
- Zeng HY**, Green WR, Tso MO. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:227–32.
- Zhou R**, Horai R, Silver P et al. The living eye “disarms” uncommitted autoreactive T cells by converting them to Foxp3+ regulatory cells following local antigen recognition. *The Journal of Immunology*, vol. 188, no. 4, pp. 1742–1750, 2012.
- Zur D**, Iglicki M, Busch C, Invernizzi A, Mariussi M, Loewenstein A; International Retina Group. OCT Biomarkers as functional outcome predictors in diabetic macular edema treated with Dexamethasone implant. *Ophthalmology*. 2018 Feb;125(2):267-275.

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Investigador/Responsable clínico:

TÍTULO DEL PROYECTO: ESTUDIO DE FACTORES CLÍNICOS, HALLAZGOS DE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA Y BIOMARCADORES COMO FACTORES PRONÓSTICOS DE AGUDEZA VISUAL EN EL EDEMA MACULAR UVEÍTICO

Yo.....con DNI.....declaro que he leído la hoja de información al paciente, de la que se me ha entregado una copia. Se me han explicado las características del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar, los derechos que puedo ejercitar, y las previsiones sobre el tratamiento de datos y muestras. He recibido suficiente información sobre el estudio.

Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificarán mis muestras con un sistema de codificación. Soy libre de revocar mi consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre cualquier tratamiento médico presente o futuro.

Yo doy mi consentimiento para que se utilicen mis muestras y los datos asociados como parte de este proyecto de investigación. Consiento en participar voluntariamente.

Por la presente firmo haber sido advertido sobre la posibilidad de recibir información relativa a mi salud derivada de los análisis genéticos (cuando se realicen) sobre mi muestra biológica.

Yo solicito información

Yo no quiero información

Una vez finalizada la investigación sobre los resultados del estudio.

Si hubiera excedente de la muestra, afirmo haber sido advertido sobre las opciones de destino al finalizar el proyecto de investigación.

En este sentido: Solicito la destrucción de la muestra excedente

Solicito la incorporación del excedente en el Biobanco Vasco

Fecha Firma del paciente.....

Fecha Firma del representante legal (si procede).....

Nombre del representante legal:

Relación con el paciente:

Constato que he explicado las características del proyecto de investigación y las condiciones de conservación que se aplicarán a la muestra y a los datos conservados.

Nombre del investigador o la persona designada para proporcionar la información:

ANEXO 2

NºPACIENTE	CENTRO	FECHA	OJO	EDAD	SEXO	RAZA	CI (sí/no)		
Enfermedades oculares concomitantes									
Enfermedades sistémicas concomitantes									
Meses desde el diagnóstico del EM									
Tratamiento del EM previo (6 meses antes) Tópico AINE Corticoide	Local Anti-VEGF Corticoide (intravítrea o subtenon) Implante de liberación sostenida		Sistémico Corticoide Inmunosupresor: Fármaco biológico: Acetazolamida Cirugía (sí/no)		Tratamiento del EM del episodio actual Tópico AINE Corticoide		Local Anti-VEGF Corticoide (intravítrea o subtenon) Implante de liberación sostenida	Sistémico Corticoide Inmunosupresor: Fármaco biológico: Acetazolamida Cirugía (sí/no)	
Tipo anatómico de uveítis (anterior, intermedia, posterior, panuveítis)									
Tipo etiológico de uveítis No clasificada Clasificada 1- HLA-B27 related Sin repercusión clínica Anquilosing spondylitis Chronic inflammatory bowell disease Reiter's syndrome Psoriatic arthritis		2- White Dot Sdr ARPE (acute retinal pigmentary) Birdshot PIC (punctate inner choroidopathy) Serpiginous APPME (acute pigmentary posterior multifocal epitheliopathy) MCP (multifocal choroiditis and panuveitis syndrome) MEWDS (multiple evanescent white dots syndrome) DSFS (diffuse subretinal fibrosis syndrome) UAM (unilateral acute maculopathy)			Sd Autoinflam Behçet Sarcoidosis VKH Systemic lupus erythematosus Juvenile idiopathic arthritis Multiple sclerosis TINU (tubulo-interstitial nephritis and uveitis syndrome) Granulomatosis and polyangiitis (Wegener's disease) Parsplanitis VKH Oftalmía simpática IRVAN (idiopathic retinal vasculitis aneurisms and neuro-retinitis syndrome) AZOOR (acute zonal ocult outer)			Otras Causas	

EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

AVLmc (Snellen)							
PIO (aplanación)							
BMC Hiperemia (Ciliar, bulbar, mixta, NO hiperemia)	Córnea (clara, opacidad central, opacidad periférica, opacidad difusa)	Pks (NO, granulomatosos, finos)	Tyndall celular (según escala SUN: de 0 a +4)	Iris (Normal, atrofia, Koeppe, Busacca, Sinequias posteriores)	Cristalino Transparente Opacidad Cortical Nuclear Subcapsular posterior Pseudofaquia Afaquia	Otros hallazgos relevantes	Complicaciones oculares Glaucoma Catarata Desprendimiento retina Neovascularización
Fundoscopia Vitritis (según los criterios NIH: de 0 a +4)	Snow Balls (sí/no)	Vasculitis (NO, periférica, isquemizante periférica, difusa posterior, segmentaria posterior, mixta)	Snow bank (sí/no)	Coriorretinitis NO, focal, multifocal, difusa Polo posterior (sí/no)	Papilitis (sí/no)		

SD-OCT Cirrus
1- Macular Cube 512x128 1.1 Grosor foveal central 1.2 Volumen macular
2- Single line raster 2.1 2ª banda 2.2 Diámetro quiste mayor 2.3 LSR
3- Line Raster 5HD 3.1 Interfase vítreo-macular
4- EDI 4.1 Grosor Coroides

Clasificación del EM
Quístico Difuso Seroso Traccional Mixto

Cuaderno de datos
Imágenes en formato digital (sí/no)

Analítica
Sí/no

ANEXO 3

Tratamiento del EM actual Tópico AINE Corticoide	Local Anti-VEGF Corticoide (intravítrea o subtenon) Implante de liberación sostenida	Sistémico Corticoide Inmunosupresor: Fármaco biológico: Acetazolamida Cirugía (sí/no)	Tratamiento del EM del episodio actual Tópico AINE Corticoide	Local Anti-VEGF Corticoide (intravítrea o subtenon) Implante de liberación sostenida	Sistémico Corticoide Inmunosupresor: Fármaco biológico: Acetazolamida Cirugía (sí/no)
---	--	--	--	--	--

EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

AVLmc (Snellen)							
PIO (aplanación)							
BMC Hiperemia (Ciliar, bulbar, mixta, NO hiperemia)	Córnea (clara, opacidad central, opacidad periférica, opacidad difusa)	Pks (NO, granulomatosos, finos)	Tyndall celular (según escala SUN: de 0 a +4)	Iris (Normal, atrofia, Koeppel, Busacca, Sinequias posteriores)	Cristalino Transparente Opacidad Cortical Nuclear Subcapsular posterior Pseudofaquia Afaquia	Otros hallazgos relevantes	Complicaciones oculares Glaucoma Catarata Desprendimiento retina Neovascularización
Fundoscopia Vitritis (según los criterios NIH: de 0 a +4)	Snow Balls (si/no)	Vasculitis (NO, periférica, isquémica, difusa posterior, segmentaria posterior, mixta)	Snow bank (si/no)	Coriorretinitis NO, focal, multifocal, difusa Polo posterior (si/no)	Papilitis (si/no)		

SD-OCT Cirrus
1- Macular Cube 512x128
1.1 Grosor foveal central
1.2 Volumen macular
2- Single line raster
2.1 2ª banda
2.2 Diámetro quiste mayor
2.3 LSR
3- Line Raster 5HD
3.1 Interfase vítreo-macular
4- EDI
4.1 Grosor Coroides

Clasificación del EM
Quístico
Difuso
Seroso
Traccional
Mixto

ANEXO 4

PI1300217/hcb/1002

Screening

Visita Basal

✓ Laboratorio de inmunología e inflamación ocular

☀ Tratamiento EM 6 meses antes

☐ Tratamiento EM 6 meses antes(2)

☀ Tratamiento EM actual

☐ Tratamiento EM actual(2)

☀ Tipología

☐ Tipología(2)

☀ Exploración oftalmológica

☐ Exploración oftalmológica(2)

☐ Exploraciones complementarias

Recidiva A

Resolución A

1 mes

Recidiva B

Resolución B

Recidiva C

Resolución C

3 mes

Recidiva D

Resolución D

Recidiva E

Resolución E

6 mes

Recidiva F

Resolución F

Recidiva G

Recidiva G

12 mes

ANEXO 5

**COMUNICACIÓN ORAL 13TH CONGRESS OF THE INTERNATIONAL OCULAR
INFLAMMATION SOCIETY IOIS 2015**

Título: Influence of hyperreflective foci and their distribution in visual acuity and macular thickness in patients with uveitic macular edema.

Autores: Berasategui B, Artaraz J, Adan A, Ruiz-Arruza I, Ríos J, Matas J, Llorenç V, Diaz-Valle D, Sastre-Ibañez M, Arriola-Villalobos P, Fonollosa A.

RAPID FIRE 55. 26th September 2015. 13th Congress of IOIS, 25-27 September San Francisco

Title: Influence of hyperreflective foci and their distribution in visual acuity and macular thickness in patients with uveitic macular edema.

Authors: Berasategui B, Artaraz J, Adan A, Ruiz-Arruza I, Ríos J, Matas J, Llorenç V, Diaz-Valle D, Sastre-Ibañez M, Arriola-Villalobos P, Fonollosa A.

Purpose: To evaluate the influence of number and distribution of hyperreflective foci (HRF) with best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) throughout one year in patients with non-infectious uveitic macular edema (UME).

Methods: A prospective multicenter observational cohort study of 24 eyes in 24 patients with non-infectious UME. Follow-up examinations were performed at diagnosis and later at 1, 3, 6 and 12 months. All subjects of the study underwent SD OCT (HD 1 Line Raster protocol) and full ophthalmologic examination. SD OCT images were analyzed to measure and localize HRF. Each image was evaluated by two independent masked examiners.

The amount of HRF was semi-quantitatively counted and assigned to 4 groups (A: 0 HRF; B: 1-10 HRF; C: 11-20 HRF; D: >20 HRF). Localization was defined into one of either group (A*: inner retina; B*: outer retina; C*: inner+outer retina). Both findings were correlated with the course of BCVA and CMT. Generalized Estimated Equations models have been performed. A non structured correlation matrix was used. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

Results: 24 eyes of 24 patients were enrolled, 7 male and 17 female. Mean age was 45.6 years. Anatomic uveitis diagnosis included 5 anterior, 5 intermediate, 8 posterior and 6 panuveitis. LogMAR BCVA was 0.55 (0.4-0.71) at baseline, 0.42 (0.25-0.59) at 1 month, 0.42 (0.18-0.66) at 3 months, 0.31 (0.19-0.42) at 6 months and 0.22 (0.08-0.35) at 12 months. CMT was 453 μm (396-511), 358 μm (301-414), 315 μm (258-372), 328 μm (262-395) and 269 μm (227-310) respectively. Incidence of eyes with ≥ 11 HRF was 58.4% at baseline, 37.5% at 1 month, 45.8% at 3 months, 20.9% at 6 months and 20.8% at 12 months. The most common distribution of HRF was inner+outer retinal layers at baseline (45.8%), whereas inner retina prevailed in all other exams (41.7%, 54.2%, 50% and 58.3%). CMT was influenced by number and distribution of HRF from the third follow-up month (3rd month $p=0.003$; 6th month $p=0.028$; 12th month $p=0.002$). BCVA was influenced by number and distribution of HRF, and CMT ($p<0.001$, $p=0.002$, $p<0.001$ respectively).

Discussion: HRF may influence CMT and BCVA in UME. Considering foci as activated microglial cells, HRF could represent an inflammatory biomarker in patients with UME.

ANEXO 6

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Behavior of hyperreflective foci in non-infectious uveitic macular edema, a 12-month follow-up prospective study

Barbara Berasategui^{1*}, Alex Fonollosa¹, Joseba Artaraz¹, Ioana Ruiz-Arruza², Jose Ríos^{3,4}, Jessica Matas⁵, Victor Llorenç⁵, David Diaz-Valle⁶, Marina Sastre-Ibañez⁶, Pedro Arriola-Villalobos⁶ and Alfredo Adan⁵

Abstract

Background: Hyperreflective foci have been described in OCT imaging of patients with retinal vascular diseases. It has been suggested that they may play a role as a prognostic factor of visual outcomes in these diseases. The purpose of this study is to describe the presence of hyperreflective foci in patients with non-infectious uveitic macular edema and evaluate their behavior after treatment.

Methods: We conducted a multicenter, prospective, observational, 12-month follow-up study. Inclusion criteria were age > 18 years and a diagnosis of non-infectious uveitic macular edema, defined as central macular thickness of > 300 μm as measured by OCT and fluid in the macula. Collected data included best corrected visual acuity, central macular thickness and the presence, number and distribution (inner or outer retinal layers) of hyperreflective foci. Evaluations were performed at baseline, and at 1, 3, 6, and 12 months after starting treatment.

Results: We included 24 eyes of 24 patients. The frequency of patients with ≥ 11 hyperreflective foci was 58.4% at baseline, falling to 20.8% at 12 months. Further, hyperreflective foci were observed in the outer retinal layers in 50% of patients at baseline and just 28.6% at 12 months. Mean LogMAR visual acuity improved from 0.55 (95% CI 0.4–0.71) at baseline to 0.22 (95% CI 0.08–0.35) at 12 months ($p < 0.001$). Mean central macular thickness decreased from 453.83 μm (95% CI 396.6–511) at baseline to 269.32 μm (95% CI 227.7–310.9) at 12 months ($P < 0.001$). Central macular thickness was associated with number ($p = 0.017$) and distribution ($p = 0.004$) of hyperreflective foci.

Conclusions: We have observed hyperreflective foci in most of our patients with non-infectious uveitic macular edema. During follow-up and after treatment, the number of foci diminished and they tended to be located in the inner layers of the retina.

Keywords: Hyperreflective foci, Intraocular inflammation, Microglia, Optical coherence tomography, Uveitic macular edema, Uveitis

Background

Macular edema is the main cause of vision loss in patients with uveitis [1]. Spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) is the gold standard for the diagnosis of this condition. Retinal thickness has come to be recognized as a remarkably valuable measure in the management of patients with uveitic macular edema (UME)

and is almost universally used as a main outcome measure in clinical trials evaluating treatments in uveitis. Qualitative data provided by SD-OCT, i.e., the presence of subretinal fluid, distribution of cysts, and ellipsoid zone status, have also been considered in some papers where the analysis of these data has contributed to understanding the pathogenesis and prognosis of UME [2, 3].

In recent years, hyperreflective foci (HRF) have been described in SD-OCT imaging of patients with macular edema secondary to diabetic retinopathy [4], retinal vein occlusions [5], type 2 macular telangiectasia [6], and age-related macular degeneration [7]. Though their origin

* Correspondence: bberasateguif@gmail.com

¹Department of Ophthalmology, BioCruces Health Research Institute, Cruces Hospital, University of the Basque Country, Cruces square s/n, CP 48903 Baracaldo, Vizcaya, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



is not clear, it has been shown that the abundance of such foci may vary after treatment and has been suggested that there may be an association between a decrease in HRF and an improvement in visual function [8, 9]. The aim of this study was to evaluate the presence and behavior of HRF in UME. In addition, we assessed the potential association between these foci on macular thickness and visual acuity (VA).

Methods

Population

In this multicenter, prospective, observational, 12-month follow-up study, we included 24 eyes of 24 patients with UME. Patients were recruited from three referral centers for ocular inflammatory diseases in Spain (Hospital Clinic -Barcelona-, Hospital Universitario Cruces -Bilbao- and Hospital Clinico San Carlos -Madrid-) from January 2014 until September 2014. Local Ethics Committees approved the study (Comité ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona 2013/8574; Comité de ética de la investigación con medicamentos de Euskadi, Hospital universitario Cruces PI201406; Comité ético de investigación clínica del hospital clínico San Carlos de Madrid 13/ 244-E). Informed consent was then obtained from each patient and the research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki.

Inclusion criteria were age > 18 years, and a diagnosis of macular edema (defined as central macular thickness [CMT] of > 300 μm as measured by OCT and fluid in the macula) secondary to non-infectious uveitis. Exclusion criteria were a diagnosis of infectious uveitis or any other retinal disease, a history of intraocular surgery in the last 4 months, and low quality OCT imaging that precluded adequate assessments.

Type of treatment for macular edema was left to the discretion of the treating physician.

The Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group criteria were used to anatomically classify the uveitis [10].

Protocol-based assessments and other study procedures

For the purpose of this study, the following mandatory protocol-based assessments were performed and are reported in the present study: at baseline, and at 1, 3, 6 and 12 months after treatment. Other visits at different time-points (i.e., for monitoring pressure or any other reason) were allowed, at the discretion of the treating physician.

During each appointment, all patients underwent a full ophthalmic examination consisting of determination of best corrected visual acuity (BCVA), which was assessed with Snellen charts at a test distance of 6 m, anterior segment biomicroscopy, Goldmann applanation tonometry, 90-D lens biomicroscopy and SD-OCT. Other imaging

methods, e.g., fluorescein angiography, were optional and were left to the discretion of the researcher. Inflammatory activity, that is the presence or absence of anterior chamber cells, vitritis or posterior segment inflammatory signs as judged by the investigator, was recorded at each protocol-based visit.

SD-OCT

A Cirrus OCT device (version 4.0, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) was used in all patients. After pupillary dilatation, two scan protocols were performed: the Macular cube 512 \times 128 A-scan, within a 6 \times 6 mm² area centered on the fovea; and the Enhanced High Definition Single-Line Raster, which collected data along a 6 mm horizontal line consisting in 4096 A-scans, across the center of the fovea. This single line high definition scan was used to manually count the number of HRF, defined as discrete, punctiform hyperreflective white lesions (as hyperreflective as retinal pigment epithelium), and determine their distribution. As in previous publications [8], the abundance of HRF was assessed semi-quantitatively, each case being assigned to one of four groups: group A, 0 foci; group B, 1 to 10; group C, 11 to 20; and group D, more than 20 foci. Regarding the distribution of HRF, two locations were considered: the inner retina (IR), from the nerve fiber layer to the outer plexiform layer; and the outer retina (OR), from the outer nuclear layer to retinal pigment epithelium. When HRF were localized exclusively in the IR, the case was assigned to group 1, and if there were HRF in the OR (with or without foci in the IR) the case was assigned to group 2, while cases with no HRF were assigned to group 0.

All these assessments of the images were performed by two independent, experienced graders (AF and BB, from one of the participating centers) who were blind to clinical data of the corresponding patients. In the event of discrepancies, the two graders made the assessment together and reached a consensus.

Statistics

BCVA was converted to the logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) equivalents for statistical analyses. Qualitative variables have been described with percentages or frequencies. Results of logMAR VA and CMT are shown as estimated means and their 95% confidence intervals (95% CI). Other quantitative variables have been described using medians and ranges.

The evolution of LogMAR VA and CMT values has been estimated with a longitudinal lineal model using Generalized Estimated Equations methodology (GEE).

Estimations of LogMAR VA have been performed unadjusted (crude estimation) and adjusted for CMT, amount of HRF and distribution of HRF in order to assess a possible influence of these on VA. Estimations of CMT

have been performed unadjusted (crude estimation) and adjusted for amount of HRF and distribution of HRF, in order to assess a possible influence of these on CMT.

GEE models use an unstructured matrix of correlations in order to account for intrasubject variability. All statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 20.0 for Windows; SPSS Inc., Chicago, IL). $P < 0.05$ was considered statistically significant for all analyses.

Results

Baseline characteristics and clinical course

A total of 24 eyes from 24 patients (17 women) were included. The median age of the group was 49 years (21–67). Anatomic diagnosis classified five cases as anterior uveitis, five as intermediate, eight as posterior and six as panuveitis. Table 1 displays patients' demographic data, causes of uveitis and treatments for macular edema.

The overall logMAR VA improved from 0.55 (0.4–0.71) at baseline, to 0.42 (0.25–0.59) at 1 month ($p = 0.046$), 0.42 (0.18–0.66) at 3 months ($p = 0.255$), 0.31 (0.19–0.42) at 6 months ($p = 0.001$) and 0.22 (0.08–0.35) at 12 months ($p < 0.001$). In parallel, the CMT decreased,

from 453.83 μm (396.6–511) at diagnosis, to 358.34 μm (301.69–415) at 1 month ($p = 0.006$), 315.2 μm (258.4–372.1) at 3 months ($p < 0.001$), 328.87 μm (262.3–395.5) at 6 months ($p = 0.002$) and 269.32 μm (227.7–310.9) after 1 year ($p < 0.001$) Fig. 1 shows the evolution of logMAR VA and CMT during follow-up. Regarding the amount of HRF, we observed a progressive reduction in the percentage of eyes classified as group C or D, that is, with ≥ 11 HRF, from 58.4% at baseline, to 40.5% at 1 month, 45.8% at 3 months, 22.7% at 6 months and 21.7% at 12 months. Concerning the distribution of these foci at baseline, 50% of patients were classified as group 2 and 50% as group 1 or 0. During follow-up, at all time points, fewer than half of the patients were classified as group 2 (that is, patients with HRF in the outer retina) (month 1, 47.7% in group 2 vs 52.3% in group 0 + 1, month 3: 34.7% vs 65.3%, month 6: 28.6% vs 71.4%, and month 12: 28.6% vs 71.4%). Grader's assessments matched in 111 of 120 scans (92.5%).

Figure 2 shows the number of patients with inflammatory activity at each protocol-based visit.

Table 2 lists logMAR VA and SD-OCT parameters from all patients during follow-up.

Table 1 Patients' demographic data, causes of uveitis and treatments for macular edema

Patient	Gender	Age	SUN	Cause	Treatment
1	Male	34	Anterior	HLA-B27	Periocular Triamcinolone
2	Male	40	Anterior	HLA-B27	Intravitreal dexamethasone
3	Male	48	Anterior	HLA-B27	Oral steroids
4	Male	37	Anterior	Idiopathic	Oral steroids
5	Female	23	Anterior	Idiopathic	Oral steroids
6	Female	28	Intermediate	Idiopathic	Periocular Triamcinolone
7	Female	25	Intermediate	Idiopathic	Periocular Triamcinolone
8	Female	53	Intermediate	Idiopathic	Periocular Triamcinolone
9	Female	50	Intermediate	Idiopathic	Intravitreal dexamethasone
10	Female	35	Intermediate	Idiopathic	Intravitreal dexamethasone
11	Female	63	Posterior	Sarcoidosis	Oral steroids + Methotrexate
12	Female	54	Posterior	Sarcoidosis	Oral steroids + Methotrexate
13	Female	57	Posterior	Sarcoidosis	Oral steroids + Adalimumab
14	Female	61	Posterior	Sarcoidosis	Oral steroids + Adalimumab
15	Male	61	Posterior	Birdshot	Oral steroids + Tocilizumab
16	Male	34	Posterior	Birdshot	Oral steroids + Cyclosporine
17	Female	59	Posterior	Idiopathic	Oral steroids
18	Female	50	Posterior	Idiopathic	Oral steroids
19	Female	67	Panuveitis	Sarcoidosis	Oral steroids + Adalimumab
20	Female	21	Panuveitis	Sarcoidosis	Oral steroids + Adalimumab
21	Female	35	Panuveitis	Chronic VKH	Oral steroids + Azathioprine
22	Female	47	Panuveitis	Chronic VKH	Periocular triamcinolone+Azathioprine
23	Female	61	Panuveitis	Idiopathic	Oral steroids
24	Male	53	Panuveitis	Idiopathic	Oral steroids

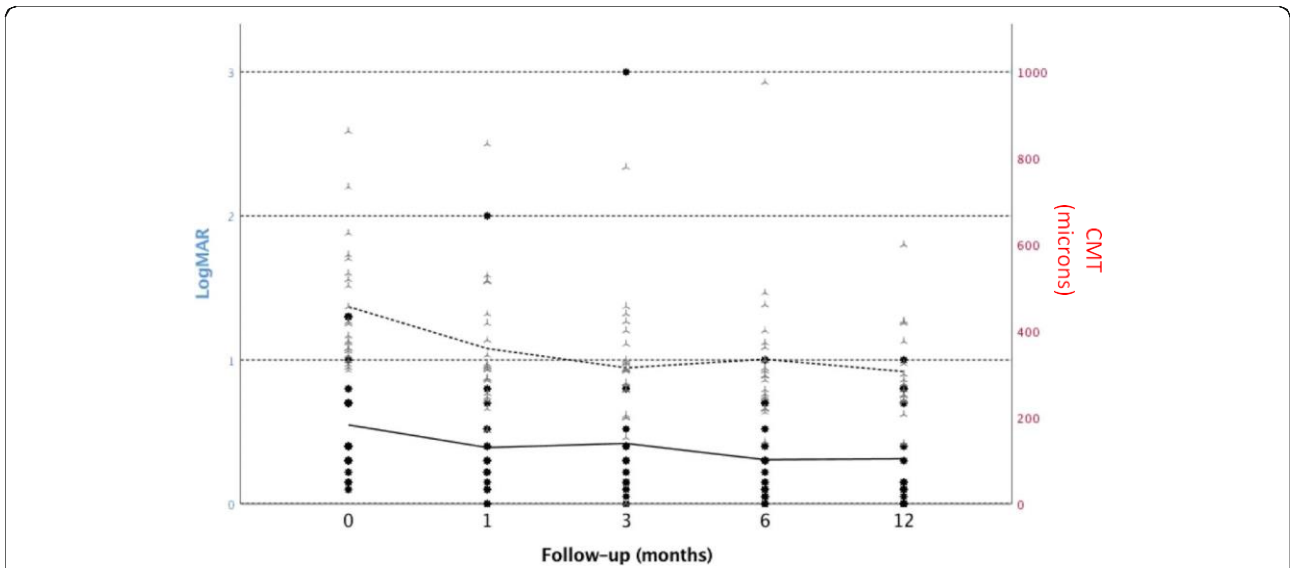


Fig. 1 Evolution of logMAR visual acuity (solid line) and central macular thickness (CMT, dashed line) during follow-up

Tables 3, 4, 5 and 6 show logMAR VA and HRF related data in patients with anterior, intermediate, posterior and panuveitis respectively.

Influence of OCT parameters on visual acuity

The adjusted model for the estimation of VA showed that the decrease in CMT was associated with the increase in VA ($p = 0.002$). However VA was not associated with either HRF number or distribution ($p = 0.513$ and $p = 0.324$ respectively). On the other hand, the adjusted model for the estimation of CMT showed that both HRF number ($p = 0.017$) and distribution ($p = 0.004$) had an influence on CMT values, that is, the decrease in CMT was associated with a decrease in the number of HRF and the distribution of the foci.

Discussion

In this prospective study we describe, to our knowledge for the first time, the behavior of HRF in patients with UME. At baseline, patients had larger numbers of foci and half of them had at least some foci in the outer retina. During follow-up, while macular edema resolved, OCT showed fewer foci and those that remained were more frequently located in the inner retina. Figure 3 illustrates this behavior. Moreover, macular thickness was found to be associated with both the number and the distribution of the foci.

Although HRF have been described in several diseases including diabetic macular edema, age-related macular degeneration, retinal vein occlusions and type 2 macular telangiectasia, the precise nature of these foci and their

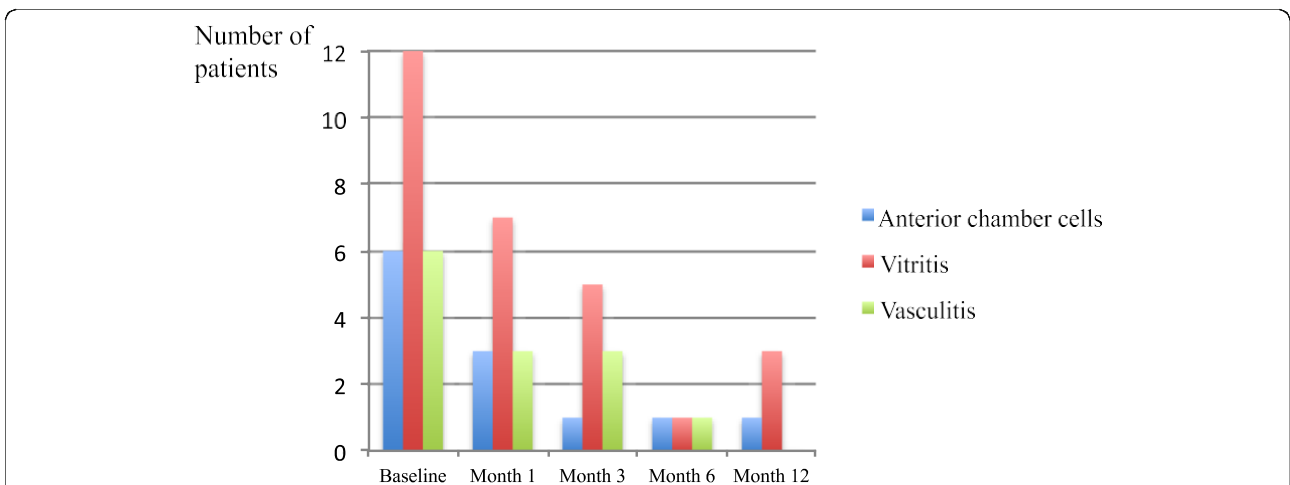


Fig.2 Number of patients with inflammatory activity at each protocol-based visit

Table 2 Changes in SD-OCT parameters and visual acuity over follow-up (all patients)

	Baseline	Month 1	Month 3	Month 6	Month 12
Frequency of patients with ≥ 11 foci(groups C or D)	58.3%	40.5%	45.8%	22.7%	21.7%
Distribution (% patients in each group)					
Group 0 (no foci)	4.2%	4.8%	8.7%	14.3%	4.7%
Group 1 (inner retina)	45.8%	47.5%	56.6%	57.1%	66.7%
Group 2 (outer retina)	50%	47.7%	34.7%	28.6%	28.6%
logMAR VA ^a	0.55 (0.4–0.71)	0.42 (0.25–0.59)	0.42 (0.18–0.66)	0.31 (0.19–0.42)	0.22 (0.08–0.35)
CMT (μm) ^b	453.83 (396.6–511)	358.34 (301.69–415)	315.2 (258.4–372.1)	328.87 (262.3–395.5)	269.32 (227.7–310.9)

^alogMAR VA: logarithm of the minimum angle of resolution visual acuity

^bCMT: Central macular thickness

molecular constituents remain unclear. Three main theories have been put forward in publications concerning these foci. Some authors have hypothesized that HRF represent precursors of hard exudates [4, 11]. Others suggested that they are degenerated photoreceptors or macrophages engulfing such cells, since they have been observed close to disrupted external limiting membrane and ellipsoid zone and have been associated with decreased VA [12]. Finally, other authors have interpreted them as microglial cells activated during an inflammatory reaction [13, 14]. All these theories are plausible and it is possible that all three mechanisms may occur in the same disease but it is likely that each one of them plays a predominant role in a given disease.

Shape of foci is described as round or oval in previous publications regarding HRF in patients with retinal vascular diseases. Our cases showed also round or oval foci. Regarding the size, hyperreflective foci are defined as “small” in publications that evaluate this feature in patients with retinal vascular diseases, though precise size is not reported. In SD-OCT figures provided in these publications displaying foci, variable sizes may be observed. Though it is a subjective judgement, we believe that in our uveitic patients, foci are usually smaller than those observed in patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusions. We speculate that this may be explained by a different origin of foci in different diseases. In retinal vascular diseases bigger foci may correspond to lipid exudation; on the other hand smaller foci

seen in our patients may correspond to inflammatory cells. A microglial and leukocytic origin of the HRF would seem the most plausible in the context of UME, given the clear inflammatory origin of this condition, and the absence of hard exudates in UME. This may support the view that HRF should not be considered an initial lipidic extravasation in these cases. In this regard, a study assessing SD-OCT imaging of the vitreous and retina of seven patients with posterior segment inflammatory disease described HRF of a size consistent with that expected for inflammatory cells [15]. Interestingly, data from studies performed in murine experimental autoimmune uveoretinitis assessing correlations of OCT imaging of inflammatory lesions and their histopathologic analysis have shown that HRF may represent cellular infiltration [16].

In our patients, HRF decreased over time after starting treatment, whilst macular thickness decreased and edema resolved. Similar findings have been described by other researchers in patients with retinal vasculopathies and age-related macular degeneration. In diabetic macular edema, Vujosevic et al. [9] assessed the presence of HRF and the effect of treatment with anti-vascular endothelial growth factor on their abundance. They observed that the number of foci decreased after treatment, but did not find a correlation between the number of HRF and retinal thickness. In patients with macular edema secondary to diabetic retinopathy or branch retinal vein occlusions treated with intravitreal implant of dexamethasone or

Table 3 Behavior of foci and evolution of visual acuity in patients with anterior uveitis

	Baseline	Month 1	Month 3	Month 6	Month 12
Frequency of patients with ≥ 11 foci(groups C or D)	40%	40%	40%	0%	0%
Distribution (% patients in each group)					
Group 0 (no foci)	20%	20%	40%	0%	0%
Group 1 (inner retina)	20%	40%	40%	100%	75%
Group 2 (outer retina)	60%	40%	20%	0%	25%
Mean logMAR VA ^a	0.56	0.32	0.32	0.2	0.125

^alogMAR VA: logarithm of the minimum angle of resolution visual acuity

Table 4 Behavior of foci and evolution of visual acuity in patients with intermediate uveitis

	Baseline	Month 1	Month 3	Month 6	Month 12
Frequency of patients with ≥ 11 foci(groups C or D)	60%	20%	60%	20%	20%
Distribution (% patients in each group)					
Group 0 (no foci)	0%	0%	0%	0%	25%
Group 1 (inner retina)	40%	100%	80%	100%	50%
Group 2 (outer retina)	60%	0%	20%	0%	25%
Mean logMAR VA ^a	0.28	0.25	0.23	0.24	0.21

^a logMAR VA: logarithm of the minimum angle of resolution visual acuity

ranibizumab, Chatziralli et al. observed a decrease in HRF in parallel with resolution of the macular edema [17]. Framme et al. described a reduction in the number of HRF in 54% of their patients with neovascular choroidal neovascularization after treatment with ranibizumab [7]. Moreover, this reduction correlated with a decrease in CMT. Abri Aghdam et al. assessed the behavior of HRF in patients with neovascular age related macular degeneration after treatment with intravitreal aflibercept [18]. They observed a decrease in the number of foci within radius of 500 and 1500 μm , as well as a correlation between the CMT and number of foci within a 500- μm radius. To explain this behavior, these researchers suggested that HRF were precursors of lipid exudates and hence a sign of hyperpermeability, which might explain the association found between number of foci and macular thickness.

In patients with UME, the inflammatory process induces the invasion of leukocytes into the retina and the activation of microglia. These undergo significant changes in shape and size, from ramified multidirectional extensions to polarized dendrites and then to larger rounded cells which aggregate [19]. Leukocytes and activated microglial cells produce cytokines that increase vascular and epithelial permeability. When the inflammation resolves, the level of retinal cellular infiltrates decreases. These phenomena may support our finding of an association between HRF number and macular thickness.

As mentioned above, almost half of our cases showed HRF in the outer retina at baseline. During follow-up, as the edema resolved, foci were more frequently located in the inner retina. Similar observations have been described

in diabetic macular edema. Vujosevic et al. [9], in their study assessing the effect of ranibizumab on HRF in diabetic macular edema, reported that the main decrease in foci occurred in the outer nuclear layer when edema resolved. Zheng et al. [19] showed that resting microglia are physiologically located in the inner retinal layers in human eyes. In the same study it was shown that activated microglia migrate towards the outer retinal layers in human eyes with diabetic macular edema and it is suggested that proinflammatory cytokines are responsible for the activation of microglia. Interestingly, in a rat model of experimental autoimmune uveoretinitis, Rao et al. showed that microglia had migrated from the nerve fiber layer and other inner retinal layers to the photoreceptor layer at day 9 after the induction of uveitis [20]. Moreover, Ding X et al. showed that rat microglial cells activated by lipopolysaccharides secreted proinflammatory cytokines (tumour necrosis factor and interleukin beta) which could promote vascular dysfunction and hence permeability [21]. These findings could explain the high frequency of patients with HRF in the outer retina at baseline, when macular edema was present and hence the inflammatory process was active. It has been shown that glucocorticoids inhibit microglial migration [22]. We speculate that the treatment given in our patients (mainly glucocorticoids) may explain the behavior of the HRF after treatment, that is, a more frequent location of foci in the inner retina.

We have not found the number or location of the HRF to have an independent influence on VA. Previous studies have evaluated possible associations between HRF and visual outcomes in diabetic macular edema, retinal vein occlusions and neovascular age-related

Table 5 Behavior of foci and evolution of visual acuity in patients with posterior uveitis

	Baseline	Month 1	Month 3	Month 6	Month 12
Frequency of patients with ≥ 11 foci(groups C or D)	62.5%	28.5%	25%	14.2%	12.5%
Distribution (% patients in each group)					
Group 0 (no foci)	0%	0%	0%	0%	0%
Group 1 (inner retina)	50%	28.5%	57%	62.5%	85.7%
Group 2 (outer retina)	50%	71.5%	43%	37.5%	14.3%
Mean logMAR VA ^a	0.5	0.3	0.41	0.25	0.18

^a logMAR VA: logarithm of the minimum angle of resolution visual acuity

Table 6 Behavior of foci and evolution of visual acuity in patients with panuveitis uveitis

	Baseline	Month 1	Month 3	Month 6	Month 12
Frequency of patients with ≥ 11 foci(groups C or D)	66.7%	80%	66.7%	60%	60%
Distribution (% patients in each group)					
Group 0 (no foci)	0%	0%	0%	16.7%	0%
Group 1 (inner retina)	67%	40%	50%	33.3%	50%
Group 2 (outer retina)	33%	60%	50%	50%	50%
Mean logMAR VA ^a	0.85	0.8	0.69	0.55	0.40

^a logMAR VA: logarithm of the minimum angle of resolution visual acuity

macular degeneration. In the study by Vujosevic et al., the number of foci was correlated inversely with retinal sensitivity and directly with non-stable fixation, as measured by microperimetry [9]. Uji et al. found an association between the presence of HRF in the outer retinal layers and poor VA in patients with diabetic macular edema [12]. Moreover, both HRF and VA were associated with disruptions in the external limiting membrane

and in the junction between the inner and outer segment of the photoreceptors (nowadays known as the ellipsoid zone). In the study by Chatziralli et al. performed in patients with diabetic macular edema and retinal vein occlusions, a higher number of HRF was associated with poorer VA [17]. Kang et al. found that the number of HRF at baseline was inversely associated with final VA in patients with diabetic macular edema treated with

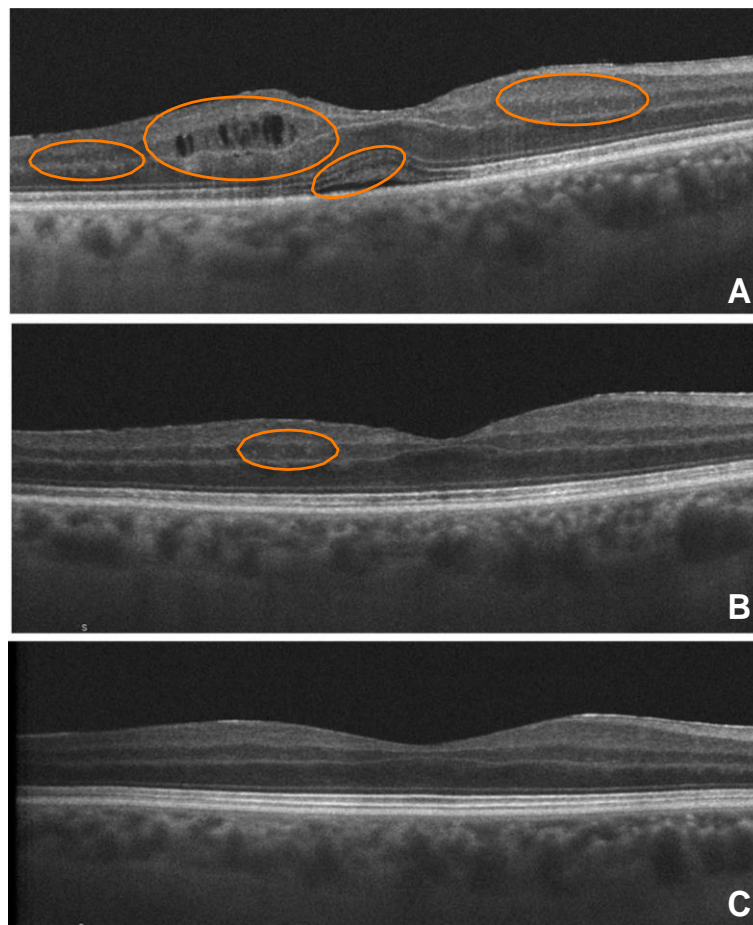


Fig. 3 Example of behavior of HRF number and distribution as detected by SD-OCT over the course of follow-up. Circles highlight foci. Left eye of a 61-year-old man with chronic idiopathic anterior uveitis. a At baseline, multiple HRF scattered across all retina layers and macular edema (assigned to groups D and 2. b At 6 months, HRF number reduced and outer retina not affected (assigned to groups B and 1). c At 12 months, no visible foci (assigned to groups A and 0)

intravitreal bevacizumab [23]. The same group reported similar findings in patients with branch retinal vein occlusion [8], neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal neovascular vasculopathy [24].

In most of the aforementioned studies, HRF are assumed to be extravasations of lipoproteins and precursors of lipid exudates and the researchers consistently suggest that the underlying pathogenesis of poorer visual outcomes may be related to a toxic effect of lipids on photoreceptors. Regarding UME, it has been shown in a rat model of experimental autoimmune uveoretinitis that activated microglia located at the photoreceptor layer secrete peroxynitrite, which is the most potent biological oxidant known and capable of oxidizing cellular components [20]. Assuming a microglial origin of the foci, one could expect some deleterious effect on photoreceptors and hence on VA, due to the presence of microglia in the outer retina. We failed, however, to demonstrate an association between BCVA and HRF number or distribution. A protective effect of the treatment administered, usually local or systemic steroids, on photoreceptors and/or an insufficient capability of the BCVA test to highlight functional damage may explain this finding.

The main limitation of our study is the subjective assessment and counting of HRF. Nevertheless, agreement between graders of the scans was high. In the future, software able to automatically measure the amount of HRF may help us objectively define the behavior of such foci and clarify their meaning and relevance. Other limitations are the relatively small size of the sample and that the SD-OCT device used lacks software capable of performing consecutive scans in the same retinal section. Strengths of our study are its prospective nature and the long-term follow-up.

Conclusions

In conclusion, SD-OCT scans showed HRF in eyes with UME in our study. After treatment, the number of foci decreased and their distribution changed, remaining foci locating preferentially in the inner retina, and this was associated with a decrease in macular thickness. Further studies with larger numbers of patients are needed to confirm these results and shed light on their implications for clinical practice.

Abbreviations

BCVA: Best corrected visual acuity; CI: Confidence interval; CMT: Central macular thickness; GEE: Generalized estimated equations methodology; HRF: Hyperreflective foci; IR: Inner retina; logMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution; OR: Outer retina; SD-OCT: Spectral domain Optical coherence tomography; SPSS: Statistical Package for the Social Sciences; UME: Uveitic macular edema; VA: Visual acuity

Acknowledgements

Presented at the 13th Meeting of the International Ocular Inflammation Society, September 25-27 2015, San Francisco, California, USA.

Funding

This work was supported by grants from: Spanish Ministry of Economy, Industry and Competitivity, Carlos III Health Institute: PI 13/02148, cofinanced by the European Regional Development Fund.

Availability of data and materials

The datasets used during the current study available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

BB and AF were involved in the assessment of OCT images. AF, JA, IRA, VL, DDV, MS, PA and AA were involved in medical management of the patients and OCT performance. JM was involved in collection of data. AF and BB were involved in literature review, conception, design and preparation of manuscript draft. JR was involved in statistics analyses. All authors have read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

Local Ethics Committees approved the study: Comité ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona 2013/8574, Comité de ética de la investigación con medicamentos de Euskadi, Hospital universitario Cruces PI201406 and Comité ético de investigación clínica del hospital clínico San Carlos de Madrid 13/244-E.

Informed consent was then obtained from each patient and the research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

Consent for publication

Written informed consent was obtained from all the patients for publication of this case report and any accompanying images.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Department of Ophthalmology, BioCruces Health Research Institute, Cruces Hospital, University of the Basque Country, Cruces square s/n, CP 48903 Baracaldo, Vizcaya, Spain. ²Autoimmune Diseases Research Unit, Department of Internal Medicine, BioCruces Health Research Institute, Cruces Hospital, University of the Basque Country, Bilbao, Spain. ³Medical Statistics Core Facility, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), and Hospital Clínic, Barcelona, Spain. ⁴Biostatistics Unit, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ⁵Ophthalmology Institute, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona, Spain. ⁶Ophthalmology Department and Health Research Institute (IdiSSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain.

Received: 15 December 2017 Accepted: 12 July 2018

Published online: 20 July 2018

References

- Okhravi N, Lightman S. Cystoid macular edema in uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003;11:29–38.
- Tortorella P, D'Ambrosio E, Iannetti L, et al. Correlation between visual acuity, inner segment/outer segment junction, and cone outer segment tips line integrity in uveitic macular edema. *Biomed Res Int.* 2015;2015:5. Article ID 853728. <https://doi.org/10.1155/2015/853728>.
- Munk MR, Bolz M, Huf W, et al. Morphologic and functional evaluations during development, resolution, and relapse of uveitis-associated cystoid macular edema. *Retina.* 2012;33:1673–83.
- Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al. Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009;116:914–20.
- Ogino K, Murakami T, Tsujikawa A, et al. Characteristics of optical coherence tomographic hyperreflective foci in retinal vein occlusion. *Retina.* 2012;32:77–8.

6. Baumüller S, Charbellssa P, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG. Outer retinal hyperreflective spots on spectral-domain optical coherence tomography in macular telangiectasia type 2. *Ophthalmology*. 2010;117:2162–8.
7. Framme C, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Small dense particles in the retina observable by spectral-domain optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:5965–9.
8. Kang JW, Lee H, Chung H, Kim HC. Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after intravitreal bevacizumab for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252:1413–21.
9. Vujosevic S, Berton M, Bini S, et al. Hyperreflective retinal spots and visual function after anti-vascular endothelial growth factor treatment in center-involving diabetic macular edema. *Retina*. 2016;36:1298–308.
10. 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;40:509–16.
11. Framme C, Schweizer P, Imesch M, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Behavior of SD-OCT-detected hyperreflective foci in the retina of anti-VEGF-treated patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:5814–8.
12. Uji A, Murakami T, Nishijima K, et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:710–7.
13. Vujosevic S, Bini S, Mideni G, et al. Hyperreflective intraretinal spots in diabetics with and without non proliferative diabetic retinopathy: an in vivo study using spectral domain optical coherence tomography. *J Diabetes Res*. 2103;2013:5. Article ID 491835. <https://doi.org/10.1155/2013/491835>
14. De Benedetto U, Sacconi R, Pierro L, Lattanzio R, Bandello F. Optical coherence tomographic hyperreflective foci in early stages of diabetic retinopathy. *Retina*. 2015;35:449–53.
15. Saito M, Barbazetto IA, Spaide RF. Intravitreal cellular infiltrate imaged as punctate spots by spectral-domain optical coherence tomography in eyes with posterior segment inflammatory disease. *Retina*. 2013;33:559–65.
16. Chu CJ, Herrmann P, Carvalho LS, et al. Assessment and in vivo scoring of murine experimental autoimmune uveoretinitis using optical coherence tomography. *PLoS One*. 2013;14(8):e63002.
17. Chatziralli IP, Sergentanis TN, Sivaprasad S. Hyperreflective foci as an independent visual outcome predictor in macular edema due to retinal vascular diseases treated with intravitreal dexamethasone or ranibizumab. *Retina*. 2016;36:2319–28.
18. AbriAghdam K, Pielan A, Framme C, Junker B. Correlation between hyperreflective foci and clinical outcomes in neovascular age-related macular degeneration after switching to aflibercept. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:6448–64455.
19. Zeng HY, Green WR, Tso MO. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:227–32.
20. Rao NA, Kimoto T, Zamir E, et al. Pathogenic role of retinal microglia in experimental uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:22–31.
21. Ding X, Zhang M, Ruiping G, Xu G, Wu H. Activated microglia induce the production of reactive oxygen species and promote apoptosis of co-cultured retinal microvascular pericytes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:777–88.
22. Zhou Y, Ling EA, Deen ST. Dexamethasone suppresses monocyte chemoattractant protein-1 production via mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 dependent inhibition of JunN-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase in activated rat microglia. *J Neurochem*. 2007;102:667–78.
23. Kang JW, Chung H, Chan Kim H. Correlation of optical coherence tomographic foci with visual outcomes in different patterns of diabetic macular edema. *Retina*. 2016;36:1630–09.
24. Lee H, Ji B, Chung H, Kim HC. Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2016;36:465–75.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



ANEXO 7

RESEARCH ARTICLE

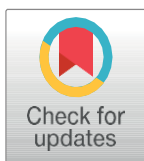
Predictors for functional and anatomic outcomes in macular edema secondary to non-infectious uveitis

Jessica Matas^{1,2*}, Victor Llorenç^{1,2}, Alex Fonollosa³, Cristina Esquinas⁴, David Diaz-Valle⁵, Barbara Berasategui³, Marina Mesquida², Joseba Artaraz³, Jose Rios⁶, Alfredo Adan^{1,2}

1 Clinic Institute of Ophthalmology (ICOF), Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain, **2** August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain, **3** Department of Ophthalmology, BioCruces Health Research Institute, Hospital Cruces, University of the Basque Country, Baracaldo, Spain, **4** Valle Hebron Research Institute, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain, **5** Ophthalmology Department and Health Research Institute (IdISSC), Hospital Clinic of San Carlos, Madrid, Spain, **6** Medical Statistics Core Facility, IDIBAPS, Barcelona, Spain

✉ These authors contributed equally to this work.

* matas.jessica@gmail.com



OPEN ACCESS

Citation: Matas J, Llorenç V, Fonollosa A, Esquinas C, Diaz-Valle D, Berasategui B, et al. (2019) Predictors for functional and anatomic outcomes in macular edema secondary to non-infectious uveitis. PLoS ONE 14(1): e0210799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210799>

Editor: James T. Rosenbaum, Oregon Health and Science University, UNITED STATES

Received: August 24, 2018

Accepted: January 2, 2019

Published: January 24, 2019

Copyright: © 2019 Matas et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper.

Funding: This work was supported by grants from: Spanish Ministry of Economy, Industry and Competitiveness, Carlos III Health Institute, cofinanced by the European Regional Development Fund, identification number: PI13/02148, Principal Investigator: AA; <http://www.eng.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/financiacion.shtml>. The funders had no role in study design, data

Abstract

Aims

We aimed to investigate predictive factors for visual and anatomic outcomes in patients with macular edema secondary to non-infectious uveitis.

Material and methods

We conducted a multicenter, prospective, observational, 12-month follow-up study. Participants included in the study were adults with non-infectious uveitic macular edema (UME), defined as central subfoveal thickness (CST) of >300 μm as measured by spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) and fluid in the macula. Demographic, clinical and tomographic data was recorded at baseline, 1, 3, 6 and 12 months. Foveal-centered SD-OCT exploration was set as the gold-standard determination of UME using a standard Macular Cube 512x128 A-scan, within a 6 x 6 mm² area, and the Enhanced High Definition Single-Line Raster. To assess favorable prognosis, the main outcomes analyzed were the best-corrected visual acuity (BCVA) and the CST. Favorable prognosis was defined as sustained improvement of BCVA (2 lines of gain of the Snellen scale) and CST (decrease of 20% of the initial value or <300 μm) within a 12 month period.

Results

Fifty-six eyes were analyzed. The number of eyes with sustained improvement in the CST was 48 (86.2%), against 23 (41.1%) eyes with sustained improvement in BCVA. Favorable prognosis, as defined above, was observed in 18 (32.1%) eyes. UME prognosis was negatively correlated with baseline foveal thickening, alteration in the vitreo-macular interface and cystoid macular edema. In contrast, bilaterally, systemic disease and the presence of anterior chamber cells were predictive of favorable prognosis.

collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Conclusion

Available treatment modalities in UME may avoid chronic UME and improve anatomic outcome. However, the proportion of functional amelioration observed during 12 months of follow-up is lower. Thicker CST, alteration in the vitreo-macular interface and cystoid macular edema may denote less favorable prognosis. Conversely, bilaterally, systemic disease and anterior chamber cells may be associated with favorable prognosis in UME.

Introduction

Macular edema (ME) is the main cause of visual impairment and the most frequent structural ocular complication in patients with uveitis [1–3].

Uveitic macular edema (UME) may persist and lead to visual acuity (VA) loss even with adequate control of uveitis activity [4–5].

Currently the specific mechanisms that contribute to the pathogenesis of inflammatory ME are not well defined. It remains unclear why some patients have a single episode, whereas others develop recurrent or chronic UME [6].

The initial factors involved in UME include toxic effects on the retinal vessels and retinal pigment epithelium, inflammatory mediators in the eye and mechanical tractions. There is therefore a breakdown of the blood-retinal barrier and ME develops when the leakage of fluid across the retina vessel wall and through retinal pigment epithelium accumulates within the macular area [7].

Previously ME was assessed by measuring the area of macular leakage with fluorescein angiography (FA) [8]. More recently however, optical coherence tomography (OCT) has been engineered to perform similar functions as FA by measuring retinal thickness [9–10]. OCT has now replaced FA for controlling ME, in part because VA is associated more with retinal thickness than with macular leakage [9–10].

New local and systemic therapies, such as intravitreal dexamethasone slow-release implants and biologic drugs, have been approved for treatment of uveitis in recent years. Information about the functional effect of these therapies and the anatomical location of their action however remains unclear.

Little data exists regarding the factors influencing sustained anatomic and visual recovery in eyes with UME, whilst most of studies performed are still retrospective. To attempt to gauge this gap in current knowledge we performed a prospective study with uveitis to determine if demographic, clinical features, as well as specific OCT findings, could predict a favorable prognosis in eyes with UME.

Material and methods

Study design

We performed a multicenter, prospective, observational, 12-month follow-up study.

All patients with UME in at least one eye were proposed for inclusion. Three referral centers for ocular inflammatory diseases in Spain (Hospital Clinic of Barcelona, Hospital Cruces and Hospital Clínico San Carlos) participated in the recruitment of patients from January 2015 to January 2017.

Inclusion and exclusion criteria

Adult patients with non-infectious uveitis who presented with ME in at least one eye were included if the following criteria were met: 1) BCVA of 20/60 or less but greater than 20/200 2) CST of $>300\ \mu\text{m}$ as measured by SD-OCT (Cirrus, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) and fluid in the macula. Exclusion criteria were limited to infectious uveitis, unclear media (confidentiality analysis <5), concomitant ocular diseases that compromise visual prognosis independently of ME, pregnancy, immunocompromising systemic diseases (including, but not limited to AIDS, leukemia, lymphoma, chemotherapy etc.) and eyes with any intervention (surgery, intravitreal therapy) in the previous 4 months.

Only one eye from each study participant was enrolled. Whenever bilateral UME was presented and both eyes met inclusion criteria, the eye with the thickest UME was selected. The Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group criteria was used to anatomically classify the uveitis[11].

Ethics statement

Ethical and legal restrictions did apply according to the IRB statement on the project's approval (current Spanish law on Data Protection: Organic Law 15/1999). Local ethics committees approved the study (Comité ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona 2013/8574; Comité de ética de la investigación con medicamentos de Euskadi, Hospital Universitario Cruces PI201406; Comité ético de investigación clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid 13/ 244-E). All patients provided written informed consent, and the research followed the regulations of the Declaration of Helsinki.

Ophthalmologic assessment

The following mandatory protocol-based assessments were performed and were reported in the present study: at baseline, and at 1, 3, 6 and 12 months. Other visits at different time-points were allowed, at the discretion of the treating physician.

These visits were conducted at each clinical site by the investigators and data was recorded in an electronic case report form designed *ad hoc*. Ancillary tests were ordered at the investigator discretion.

During each appointment, a complete eye examination was carried out, including best corrected visual acuity (BCVA), slit lamp examination, Goldman applanation tonometry, indirect fundus examination under pupil dilation and SD-OCT. BCVA was performed with Snellen charts in decimal scale at a test distance of 6 m. Results on BCVA were converted to logarithm of the minimum angle of resolution for statistical analysis. Inflammatory activity, that is the presence or absence of anterior chamber cells, vitreous haze or posterior segment inflammatory signs as judged by the investigator, was recorded at each visit. Other imaging methods, e.g., FA, were optional and were left to the discretion of the researcher. Although FA was not included as protocol-based assessment in our study, it was indicated specifically to evaluate physiologic macular leakage and uveitis (e.g., for suspected vasculitis, neovascularization, optic nerve leakage. . .).

At each visit a standardized questionnaire about past and current ophthalmic events and treatments was recorded. Treatments were divided into local (peri/intraocular injection of triamcinolone or intravitreal dexamethasone implant), systemic (oral corticosteroids, immunosuppressive or biologic drugs) or a combination of both. Although there are no guidelines for the treatment of UME, it was recommended to treat UME until a resolution, if there was no contraindication. The decision on the treatment for local and/or systemic therapy was influenced by the severity of the inflammation and the UME, and by uni- or bilaterally of the uveitis and UME. Our first concern in the treatment of UME was to diminish inflammatory activity

and maintain or improve BCVA. Even eyes with long-standing ME with structural changes and macular atrophy were treated as needed in order to achieve ME disappearance. Eyes could receive more than one injection for their UME if the investigator determined it to be medically necessary. Eyes with no BCVA improvement or those with no CST reduction after intravitreal corticosteroids were considered non-responding to the treatment and could be not retreated at the investigator's discretion. Pars plana vitrectomy was limited to remove inflammatory mediators in the vitreous and vitreo-macular traction/epiretinal membrane.

SD-OCT

All subjects underwent SD-OCT exploration as gold-standard determination of UME using Macular cube 512x128 A-scan, within a 6 x 6 mm² area centered on the fovea; and the Enhanced High Definition Single-Line Raster, which collected data along a 6 mm horizontal line. Imaging assessment was performed by two masked investigators who were blind to clinical data of the corresponding patients. In the event of discrepancies, the two graders made the assessment together and reached a consensus. Masked investigators were asked to determine the presence of UME and the qualitative and quantitative SD-OCT findings.

The Macular cube 512x128 A-scan was used to assess the pattern of UME (sub-retinal fluid, cystoid, diffuse or tractional ME), the CST, the macular volume and the diameter of the greatest cyst if present. Foveal thickness between the Bruch's membrane and the inner limiting membrane within the central Early Treatment Diabetic Retinopathy Study subfield (foveal thickness within 500 μm of the foveal center) defined CST. Macular edema was defined as CST of > 300 μm as measured by SD-OCT and fluid in the macula. Any cystic space was considered cystoid macular edema (CME) if ME met the above mentioned definition. The Enhanced High Definition Single-Line Raster scan was used to assess the disruption of the ellipsoid line, the vitreo-macular interface (VMI), the sub-retinal fluid (SRF) and the subfoveal choroidal thickness. Subfoveal choroidal thickness was measured at the fovea from the posterior edge of the retinal pigment epithelium to the choroid/sclera junction.

Outcome measures

The main outcome measures analyzed were BCVA and CST. Sustained visual improvement was defined as 2 lines of maintained gain of the Snellen BCVA (-0.2 base 10 logarithm of BCVA decimal fraction—equivalent or a more favorable change in BCVA) at 12 months of follow-up. Otherwise, improvement of CST was defined as a maintained decrease of 20% of the baseline value or reduction to less than 300 μm at 12 months of follow-up. To define favorable prognosis of eyes with UME, we focused on eyes with improvement in BCVA and CST, as per the above mentioned definitions, who presented sustainment of both outcome measures within a 12 month period. Conversely, eyes with non-favorable prognosis were those who did not improve both outcomes at 12 months of follow-up.

Statistical analysis

To describe the qualitative variables, absolute frequencies and percentages were used. The description of quantitative variables was performed using the mean and standard deviation (SD). The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the normality of distributions.

In the case of quantitative variables, the comparison of the characteristics of the eyes depending on the presence of favorable prognosis, BCVA and CST, was carried out using the Student t-test (or Mann-Whitney U-test if normality was not assumed). The Chi-squared test (Fisher test for frequencies <5) was used for the comparison of categorical variables. Wilcoxon Test was performed in order to analyze changes in the main outcomes.

A final model was developed using back stepwise logistic regression analysis including favorable prognosis as the dependent variable. Variables with a significance <0.1 in the univariate analysis were included as independent variables. The results have been described with odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI) and p -values. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test was performed to assess the overall fit of the model [12]. The combination of predictors from the final models was used to calculate the probabilities of favorable prognosis. The probability of favorable prognosis in this population was calculated by the following formula: $Exp(b)/(1 + Exp(b))$, where $b = -2.933 + 2.100$ (in the case of laterality) $+ 2.367$ (in the case of anterior chamber cells). Finally, Receiver Operating Characteristic curve analysis was used to assess the predictive power to the favorable prognosis. For all the tests p -values < 0.05 were considered statistically significant. The statistical package R Studio (version 2.5) was used for the statistical analyses.

Results

Baseline characteristics and outcomes

Fifty-six eyes from fifty-six patients with UME were included in the study. The mean age of patients was 51 years (range 21–89 years) and the male-to-female ratio was 3:4. Most patients were Caucasian ($n = 54$). The mean time from the first episode of UME to baseline was 18.3 months (range 0–144 months). From analyzing anatomic sites of inflammation, posterior uveitis was the predominant anatomical diagnosis ($n = 20$, 36% of eyes); 15 (26%) eyes presented with anterior uveitis, 12 (22%) with panuveitis and 9 (16%) with intermediate uveitis. The most frequent systemic disorders associated with uveitis were seronegative spondyloarthropathies, Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and sarcoidosis, whereas Birdshot chorioretinopathy was the main ocular syndrome. Macular edema occurred in unclassified uveitis in 13 (23.2%) eyes (Table 1).

Mean BCVA (LogMAR) improved from 0.45 at baseline to 0.33 at 1 month follow-up ($p < 0.001$), and reached the maximum at 3 months (0.24, $p < 0.001$).

Mean CST at baseline was 437.83 μm , but decreased significantly after 1 month to 357.39 μm ($p < 0.001$), followed by a mean sustained improvement, reaching 329.65 μm at 12 months ($p < 0.001$) (Table 2).

In our cohort, after 12 months of follow-up, the number of eyes with sustained improvement of CST was 48 (86.2%), against 23 (41.1%) eyes with sustained visual improvement. However, favorable prognosis, as sustained improvement of both CST and BCVA, was observed in 18 (32.1%) eyes. There was no significant association with favorable prognosis of UME and demographic items including gender and age ($p > 0.05$).

Clinical factors associated with favorable prognosis

The anatomic pattern of uveitis increased the likelihood of sustained visual improvement, in eyes with only anterior uveitis more readily experiencing sustained gains in vision than those with intermediate, posterior, or panuveitis ($p < 0.05$). CST improvement however did not vary significantly across the anatomic classifications ($p = 0.999$).

In relation to whether the disease was only ocular or systemic, a higher favorable prognosis was observed in the group with systemic disease ($p = 0.004$).

No significant association was found between chronic UME and the prognosis. In our cohort, none of the initial treatment modalities, either local, systemic, or a combination of both, were associated with favorable prognosis regarding the short-term and final functional and anatomic outcome ($p = 0.273$). In relation to whether the UME was unilateral or bilateral, there was a significant difference in cases with bilateral UME since these cases showed

Table 1. Baseline characteristics at the time of UME diagnosis.

Baseline Characteristics	Eyes, n (%)
Age (years, mean, range)	51 (21–89)
Gender	
Male	24 (42.9)
Female	32 (57.1)
Race	
Caucasian	54 (97)
Not Caucasian	2 (3)
Time from first UME episode to baseline (months, mean, range)	18.34 (0–144)
Chronic UME	
UME not chronic (<6 months)	32 (57.1)
UME chronic (>6 months)	24 (42.9)
Primary uveitis diagnosis	
Unilateral	35 (62.5)
Bilateral	21 (37.5)
Etiological diagnosis	
Ocular	19 (34)
Systemic	24 (42.8)
Not classified	13 (23.2)
Anatomical diagnosis	
Anterior	15 (26)
Intermediate	9 (16)
Posterior	20 (36)
Panuveitis	12 (22)
Treatment	
Topical (only)	2 (3.6)
Local (only)	14 (25.5)
TC (peri/intraocular)	5
Dexamethasone implant	9
Systemic ± topical/local	38 (67.3)
Oral Corticosteroids	35
Immunosuppressive drugs	19
Biologic drugs	13
Pars plana vitrectomy	2 (3.6)
Patterns of UME	
CME	43 (76.8)
DRT	12 (21.4)
SRF	21 (38)
Tractional	16 (25)

Abbreviations: UME, uveitic macular edema; TC, triamcinolone; CME, cystoid macular edema; DRT, diffuse retinal thickening; SRF, sub-retinal fluid

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210799.t001>

favorable prognosis (OR: 3.07; CI 95% 0.96–9.83; $p = 0.049$). The presence of cells in the anterior chamber at any degree was associated with favorable prognosis (OR: 4.46; CI 95% 1.31–15.16; $p = 0.017$). No significant association was found between anterior chamber cells and/or vitreous haze and persistent macular edema ($p = 0.123$). No relationship was found between the prognosis and the clinical variables of cataract ($p = 0.928$), keratic precipitates ($p = 0.595$), vitreous haze ($p = 0.256$) or chorioretinitis ($p = 0.546$).

Table 2. Mean values of the principal outcome measures: BCVA and CST in 56 eyes with UME at baseline and throughout different time-points of follow-up.

Outcomes	Baseline	Month 1	Month 3	Month 6	Month 12
BCVA (LogMAR, SD)	0.45 (0.36)	0.33 (0.31)	0.24 (0.25)	0.26 (0.3)	0.3 (0.32)
Change from baseline (LogMAR, SD)		0.13 (0.23)	0.2 (0.28)	0.19 (0.26)	0.14 (0.31)
P-value [†]		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
P-value ^{†‡}		<0.001	0.038	0.357	0.216
CST (µm, SD)	437.83 (122.22)	357.39 (118.89)	341.79 (107.9)	337.73 (135.48)	329.65 (108.13)
Change from baseline (µm, SD)		-82.56 (143.71)	-83.1 (131.71)	-89.22 (153.8)	-96.44 (154.02)
p-value [†]		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
p-value ^{†‡}			0.012	0.396	0.477

Abbreviations: BCVA, best corrected visual acuity; CST, central subfoveal thickness; UME, uveitic macular edema; SD, standard deviation

[†] Baseline; Wilcoxon Test.

^{†‡} Previous time-points; Wilcoxon Test.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210799.t002>

In the multivariate analysis, the anterior chamber cells (OR: 10.66; CI 95% 2.01–14.50, $P = 0.005$) and the bilaterally (OR: 8.17, CI 95% 1.57–22.57; $p = 0.012$) were independently related to favorable prognosis. A probability model including these two independent clinical variables showed that the probability of favorable prognosis increased with the number of putative predictors. The probability for favorable prognosis without any of these characteristics would therefore be 5.1%, overcoming 82.3% for those having both variables (Table 3).

The final model was calibrated with p values of 0.920 by using the Hosmer-Lemeshow test. The capacity of the significant variables derived from the logistic regression model to predict favorable prognosis was evaluated through Receiver Operating Characteristic curve with an area under the curve of 0.760 (CI 95% 0.630–0.900; $p < 0.001$).

Influence of OCT parameters on favorable prognosis

When the eyes were analyzed according to the type of UME, CME was reported in 43 (76.8%) eyes, SRF noted in 21 (38%) eyes, alteration in the VMI in 16 (25%) and diffuse retinal thickening (DRT) in 12 (21.4%) of the eyes with uveitis (Table 1). It was observed that CME was a predictive factor of less favorable prognosis. Also noted, the bigger the cyst was, the less favorable the prognosis was found to be. No significant difference was observed between other patterns of OCT, as DRT or SRF patterns were not found to be predictors of favorable prognosis in our cohort ($p = 0.427$ and $p = 0.732$ respectively). Conversely, the presence of alteration in the VMI was associated with less sustained visual and CST improvement throughout the follow-up (OR: 9.23; CI 95% 1.35–35.28; $p = 0.026$). Eyes without alteration of the VMI showed a significantly higher sustained visual improvement ($p = 0.016$).

Table 3. Probability of favorable prognosis including bilaterally and anterior chamber cells in UME.

%	Laterality	Anterior chamber cells
5.1	Unilateral	Absent
30.3	Bilateral	Absent
36.2	Unilateral	Present
82.3	Bilateral	Present

Abbreviations: UME, uveitic macular edema

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210799.t003>

Eyes with alteration in the ellipsoid layer at baseline had significantly higher sustained improvement of the CST during the follow-up ($p = 0.016$), though no association was found between the BCVA and the ellipsoid layer at baseline and throughout the follow-up ($p = 0.135$).

Finally, no significant association was observed between macular volume measures and favorable prognosis (OR: 0.80; CI 95% 0.57–1.12; $p = 0.193$) nor between choroidal thickness values and favorable prognosis ($p = 0.223$).

Discussion

There is a clear gap in scientific literature investigating the long-term prognosis and the efficacy of several treatment modalities and little is known about clinical and structural findings that can influence UME response. This present study provides data on the functional and anatomical status of eyes with UME during 12 months of follow-up, investigating clinical and tomographic variables influencing patient outcome, regardless of the therapeutic approach used.

Interestingly, results revealed that the proportion of improvement in BCVA and CST obtained in our cohort peaked at 3 months, potentially suggesting that a substantial number of eyes with UME present an important visual recovery upon receiving attention. Three months after receiving treatment it seemed that VA and CST were similar to the vision and the CST maintained throughout the follow-up period.

In our study, in order to determine the prognosis of UME, the sustainment of the improvement of BCVA and CST was taken into account as a whole. If VA and CST were analyzed separately, it was observed that the rate of sustained improvement was higher for CST. High values of CST at baseline negatively affected the final visual and anatomic prognosis, but no relation was found between the value of the initial VA and the final prognosis. This finding can be explained by other factors that could influence VA at baseline, such as outer retina integrity, macular perfusion, etc. Our study is in agreement with other authors who reported a negative correlation between foveal thickness and VA in ME [13–14]. The CST calculation is therefore important for a functional prognostic assessment; however, in our experience, the macular volume seems less valuable than the CST because it correlates with BCVA with no significant difference. Other recent publications using SD-OCT in diabetic ME also showed a correlation between the total macular volume and VA without significant difference [15–16].

Neither gender nor age were found to significantly alter the course of visual improvement. With respect to age, we could not find differences in sustained visual or CST improvement comparing younger (<40 years), middle age (40–60 years) and older patients (>60 years). Previous studies have shown that incidences in visual improvement do not vary significantly across age and gender in patients with uveitis [17–19], though Tranos *et al.* did report less visual improvement among elderly patients with uveitis [17]. It has been postulated that the gradual decrement of retinal cell function of aged individuals could be associated with the breakdown of the blood-retinal barrier and the inadequate ability to pump out the fluid through the retinal pigment epithelium [17,20].

The favorable prognosis was also influenced by the anatomical type of the uveitis since an anterior location of inflammation may reflect a greater chance of sustained visual recovery; intermediate, posterior and panuveitis were predictive of a lesser incidence of sustained visual improvement. Conversely, sustained improvement in the CST was not associated with the anatomical type of uveitis. From analyzing anatomic sites of inflammation, posterior uveitis was the predominant anatomical diagnosis in our cohort, followed by anterior uveitis, panuveitis, and intermediate uveitis. Specific uveitis entities linked to the common development of UME

included Birdshot chorioretinopathy and seronegative spondyloarthropathies, however 23.2% of our cohort with UME was of undetermined etiology. Interestingly, uveitis forms that are not limited to ocular involvement had a more favorable prognosis.

The therapeutical approach to inflammatory ME differs according to its laterality: in unilateral ME, local treatment modalities are preferred, while the use of systemic immunomodulatory drugs might be necessary in bilateral cases [21–22]. In our patient population, bilateral UME was associated with more favorable prognosis, however we did not find differences in the treatment modality used. This is partly because uveitis encompasses a heterogeneous group of inflammatory pathologies and frequently the treatment of UME involves the use of multiple therapeutic strategies over time.

Several clinical findings, if present during follow-up, accurately predicted sustained visual improvement, such as the presence of anterior chamber cells. Better control of anterior chamber cells was associated with higher sustained visual and CST improvement. Although the study was not designed to evaluate the various treatment strategies for ME, the benefit associated with control of inflammation suggests that treatments which successfully control inflammation are also beneficial for ME [19]. This could also explain why systemic and bilateral forms present a favorable prognosis maintained over time. The fact that most of these forms of uveitis have received systemic treatments may explain the long-term control of the inflammation since these treatments last much longer than the local modalities that require multiple injections. We recognize however the number of eyes included in the analysis limits the accuracy of an estimate and more studies are needed.

Another important finding of this study is the association between the integrity of the VMI with the macular thickness and the visual prognosis. Previous studies of alteration in the VMI and UME have also described the detrimental clinical effects of the epiretinal membrane formation as well as a higher risk of treatment failure for UME [23–24].

Our data also suggested that bigger cyst diameter in the CME pattern correlated with the prognosis, since larger sizes of the cysts were associated with less favorable prognosis. Cyst size therefore may be of value as a correlating morphological parameter with central retinal function and visual recovery [25]. Analysis of the current series did not find any other association in other patterns of UME. Lehpamer et al. reported that although SFR on OCT was associated with greater CST and worse VA at baseline, it was associated with good respond to treatment and with favorable prognosis [26]. Although previously published data comparing UME with and without SRF has shown an association of SRF with favorable prognosis [27], we have not found a significant association. This was likely because of the small sample of eyes with SRF included. We cannot comment on the prevalence of patterns of ME in specific forms of uveitis, because the number of cases from each specific form in our cohort of cases was too small.

The strengths of the study included the prospective design, use of standardized masked data collection protocols, a centralized masked reading center for the evaluation of OCT images, and recruitment from multiple uveitis referral centers. The primary limitation of this study was the number of eyes included in the analysis, which limits the precision of the estimates.

To our knowledge, this is the first prospective study that takes into account not only an anatomical improvement outcome but also a functional outcome to predict favorable prognosis of UME. The main reason for carrying out this study approach is our experience in the clinical practice where we have observed eyes with reduction in macular thickness without improving VA. These findings are not surprising as VA depends on diverse factors including media opacities, macular atrophy, macular ischemia, as well as permanent structural anomalies. For this reason, we designed a study to analyze both variables in order to predict which factors could positively influence eyes which developed well in both VA and CST.

In conclusion, our cohort of cases with UME presenting to tertiary uveitis centers lead to a reasonably favorable prognosis for sustained visual and anatomic improvement over time. Several eye-specific factors, if present at baseline, predicted favorable prognosis. Bilateral presentation of UME, systemic involvement, and cases with active anterior chamber cells, tended to show sustained improvement and favorable prognosis. In contrast, thicker CST, altered VMI or big dimension of the cystic spaces predicted less favorable visual prognosis.

Author Contributions

Conceptualization: Jessica Matas, Victor Llorenç, Cristina Esquinas, Alfredo Adan.

Data curation: Jessica Matas, Victor Llorenç, David Diaz-Valle, Barbara Berasategui.

Formal analysis: Cristina Esquinas.

Funding acquisition: Alfredo Adan.

Investigation: Jessica Matas, Victor Llorenç, Alex Fonollosa, Marina Mesquida, Joseba Artaraz, Alfredo Adan.

Methodology: Jessica Matas, Victor Llorenç, Alex Fonollosa, Cristina Esquinas, David Diaz-Valle, Marina Mesquida, Alfredo Adan.

Project administration: Jessica Matas, Alfredo Adan.

Resources: Jessica Matas.

Software: Jose Rios.

Supervision: Jessica Matas, Victor Llorenç, Alfredo Adan.

Validation: Jessica Matas.

Visualization: Jessica Matas.

Writing – original draft: Jessica Matas.

Writing – review & editing: Victor Llorenç, Alex Fonollosa, Cristina Esquinas, Alfredo Adan.

References

1. Lardenoye CWTA, van Kooij B, Rothova A. Impact of Macular Edema on Visual Acuity in Uveitis. *Ophthalmology*. 2006; 113(8):1446–9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.03.027> PMID: [16877081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16877081/)
2. Malinowski SM, Pulido JS, Folk JC. Long-term visual outcome and complications associated with pars planitis. *Ophthalmology*. 1993; 100(6):818–824. PMID: [8510893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8510893/)
3. Prieto-del-Cura M, González-Guijarro J. Complications of uveitis: prevalence and risk factors in a series of 398 cases. *Arch la Soc Española Oftalmol*. 2009; 84(10):523–8. PMID: [19902397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19902397/)
4. Rothova A. Medical treatment of cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm*. 2002; 10(4):239–46. PMID: [12854032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12854032/)
5. Fardeau C, Champion E, Massamba N, LeHoang P. Uveitic macular edema. *J Fr Ophtalmol*. 2015; 38(1):74–81. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2014.09.001> PMID: [25547721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25547721/)
6. Munk MR, Ram R, Rademaker A, Liu D, Setlur V, Chau F, et al. Influence of the vitreomacular interface on the efficacy of intravitreal therapy for uveitis-associated cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93(7):e561–7. <https://doi.org/10.1111/aos.12699> PMID: [25708777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25708777/)
7. Rothova A. Inflammatory cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007; 18(6):487–92. <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e3282f03d2e> PMID: [18163001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18163001/)
8. Fardeau C, Tran THC, Gharbi B, Cassoux N, Bodaghi B, LeHoang P. Retinal fluorescein and indocyanine green angiography and optical coherence tomography in successive stages of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol*. 2007; 27(2–3):163–172. <https://doi.org/10.1007/s10792-006-9024-7> PMID: [17273903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17273903/)

9. Nussenblatt RB, Kaufman SC, Palestine AG, Davis MD, Ferris FL. Macular Thickening and Visual Acuity: Measurement in Patients with Cystoid Macular Edema. *Ophthalmology*. 1987; 94(9):1134–9. PMID: [3684231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3684231/)
10. Sugar EA, Jabs DA, Altaweel MM, Lightman S, Acharya N, Vitale AT, et al. Identifying a clinically meaningful threshold for change in uveitic macular edema evaluated by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2011; 152(6). <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.05.028> PMID: [21861971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21861971/)
11. 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; 140(3):509–16. PMID: [16196117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16196117/)
12. Gortmaker SL, Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. *Contemp Sociol*. 1994; 23(1):159. <https://doi.org/10.1089/152308602753625843> PMID: [11970842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11970842/)
13. Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E, Peponis V, Patelis A, Theodossiadis P, et al. Patterns of macular edema in patients with uveitis: Qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004; 111(5):946–53. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.08.037> PMID: [15121373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15121373/)
14. Tso MO. Pathology of cystoid macular edema. *Ophthalmology*. 1982; 89(8):902–15. PMID: [7133637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7133637/)
15. Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RMS, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. The Association Between Percent Disruption of the Photoreceptor Inner Segment-Outer Segment Junction and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150(1). <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.01.039> PMID: [20451897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20451897/)
16. Iannetti L, Spinucci G, Abbouda A, De Geronimo D, Tortorella P, Accorinti M. Spectral-domain optical coherence tomography in uveitic macular edema: morphological features and prognostic factors. *Ophthalmologica*. 2012; 228(1):13–8. <https://doi.org/10.1159/000337234> PMID: [22508138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22508138/)
17. Tranos PG, Tsaousis KT, Vakalis AN, Asteriades S, Pavesio CE. Long-term follow-up of inflammatory cystoid macular edema. *Retina*. 2012; 32(8):1624–8. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182483348> PMID: [22481481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22481481/)
18. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88(9):1159–62. <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.037226> PMID: [15317708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15317708/)
19. Levin MH, Pistilli M, Daniel E, Gangaputra SS, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al. Incidence of visual improvement in uveitis cases with visual impairment caused by macular edema. *Ophthalmology*. 2014; 121(2). <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.09.023> PMID: [24332536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24332536/)
20. Fine HF, Baffi J, Reed GF, Csaky KG, Nussenblatt RB. Aqueous humor and plasma vascular endothelial growth factor in uveitis-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2001; 132(5):794–6. PMID: [11704050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11704050/)
21. Ossewaarde-van Norel A, Rothova A. Clinical review: Update on treatment of inflammatory macular edema. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011; 19(1):75–83. <https://doi.org/10.3109/09273948.2010.509530> PMID: [21034302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21034302/)
22. Tomkins-Netzer O, Lightman S, Drye L, Kempen J, Holland GN, Rao NA, et al. Outcome of Treatment of Uveitic Macular Edema: the Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial 2-Year Results. *Ophthalmology*. 2015; 122(11):2351–9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.07.036> PMID: [26359188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26359188/)
23. Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E, Georgalas I, Chrysanthi K, Theodossiadis P, et al. Course of macular edema in uveitis under medical treatment. *Ocul Immunol Inflamm*. 2007; 15(2):71–9. <https://doi.org/10.1080/09273940701244509> PMID: [17558831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17558831/)
24. Munk MR, Bolz M, Huf W, Sulzbacher F, Roberts P, Simader C, et al. Morphologic and functional evaluations during development, resolution, and relapse of uveitis-associated cystoid macular edema. *Retina*. 2013; 33(8):1673–83. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e318285cc52> PMID: [23584695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23584695/)
25. Yang P, Zhang Z, Zhou H, Li B, Huang X, Gao Y, et al. Clinical patterns and characteristics of uveitis in a tertiary center for uveitis in China. *Curr Eye Res*. 2005; 30(11):943–8. <https://doi.org/10.1080/02713680500263606> PMID: [16282128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16282128/)
26. Lehpamer B, Moshier E, Goldberg N, Ackert J, Godbold J, Jabs DA. Subretinal fluid in uveitic macular edema: effect on vision and response to therapy. *Am J Ophthalmol*. 2013; 155(1):143–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.06.028> PMID: [23022159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23022159/)
27. Ossewaarde-van Norel J, Berg E, Sijssens K, MD P, Rothova A. Subfoveal Serous Retinal Detachment in Patients With Uveitic Macular Edema. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129(2):158–62. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.337> PMID: [21320959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21320959/)

