

Gratu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Uveítis tuberculosa en la Unidad de uveítis del Hospital Universitario de Cruces: Fenotipos clínicos y pronóstico según criterios COTS (“Collaborative Ocular Tuberculosis Study”)

Egilea /Autor:
Julia Fernández Enseñat
Zuzendaria / Director/a:
Alejandro Fonollosa Calduch

© 2022, Julia Fernández Enseñat

INDICE

1.	RESUMEN.....	1
2.	INTRODUCCIÓN	5
2.1.	TUBERCULOSIS	5
2.2.	UVEÍTIS TUBERCULOSA	5
2.2.1.	Epidemiología	5
2.2.2.	Fisiopatología.....	6
2.2.3.	Presentación clínica.....	7
2.2.4.	Diagnóstico	10
2.2.5.	Tratamiento	12
3.	OBJETIVOS	15
4.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
4.1.	DISEÑO	16
4.2.	SUJETOS DE ESTUDIO.....	16
4.3.	RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES	16
4.3.1.	Descripción de los fenotipos clínicos de UTB según el grupo COTS.....	17
4.3.2.	Definición de remisión según el grupo COTS.....	17
4.3.3.	Tratamiento antituberculoso y glucocorticoide e inmunosupresor..	17
4.4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y COMITÉ ÉTICO.....	18
5.	RESULTADOS.....	19
5.1.	DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTECEDENTES.....	19
5.2.	ESTUDIO DE LA TB SISTÉMICA Y OCULAR	20
5.3.	FORMA ANATÓMICA, FENOTIPOS CLÍNICOS Y COMPLICACIONES OCULARES DE LA UTB.....	21
5.4.	TRATAMIENTO SISTÉMICO ANTITUBERCULOSO, TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR, TRATAMIENTO LOCAL Y EFECTOS ADVERSOS	24
5.5.	PRONÓSTICO VISUAL Y REMISIÓN SEGÚN EL GRUPO COTS.....	26

6. DISCUSIÓN	29
7. CONCLUSIONES	35
8. BIBLIOGRAFÍA.....	36

1. RESUMEN

Introducción - La Uveítis tuberculosa (UTB) es el tipo más frecuente de tuberculosis ocular y representa un porcentaje pequeño del total de uveítis en los países desarrollados. A pesar de que los datos sobre su incidencia sean altamente variables, se está observando un discreto aumento en el número de casos declarados.

Está causado por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, el cual afecta al tejido ocular mediante la invasión e infección directa o por una reacción de hipersensibilidad por el fenómeno de mimetismo molecular.

La UTB tiene un espectro de manifestaciones clínicas amplio y heterogéneo, pudiendo simular patologías muy diversas. Puede presentarse como una uveítis anterior, uveítis intermedia, uveítis posterior y panuveítis, siendo la uveítis posterior la forma anatómica más frecuente. Como lesiones características de la coroides están los Tuberculomas, Coroiditis serpigínosa-like, Coroiditis focal, Coroiditis multifocal y Vasculitis retiniana.

Actualmente se carece tanto de unos criterios diagnósticos bien definidos como de un test diagnóstico *gold standard* para diagnosticar la UTB. Lo más frecuente en la práctica clínica es realizar un diagnóstico de presunción mediante Mantoux y/o IGRA, Rx simple de tórax y/o TAC torácico, técnicas microbiológicas y una respuesta positiva al tratamiento antituberculoso, todo ello en presencia de lesiones oculares características de la patología.

El tratamiento se realiza de acuerdo a protocolos locales y a la experiencia del personal facultativo. Se emplean 3 o 4 fármacos antituberculosos de primera línea durante un mínimo de 6 meses. Como tratamientos concomitantes se administran glucocorticoides sistémicos y terapia ocular local. El objetivo del tratamiento es erradicar tanto la infección como la respuesta inflamatoria. En ocasiones, cuando hay falta de respuesta al tratamiento, es necesario recurrir a fármacos inmunosupresores.

Ante la falta de acuerdo general entre los expertos en uveítis respecto a la UTB se formó el grupo COTS, el cual realizó en el año 2019 un primer proyecto para estandarizar la nomenclatura de la tuberculosis ocular. También definió unos términos para valorar la respuesta al tratamiento antituberculoso.

Objetivos - Describir los fenotipos clínicos y el pronóstico de los casos de UTB tratados en la Unidad de Uveítis del Hospital Universitario de Cruces según las recomendaciones del grupo COTS, y valorar la influencia del tratamiento y el fenotipo clínico en el pronóstico visual y en la tasa de remisión.

Material y métodos - Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico para describir los fenotipos clínicos y el pronóstico de los casos de UTB tratados en la Unidad de Uveítis del Hospital Universitario de Cruces. El estudio incluyó 21 pacientes diagnosticados de UTB y controlados por la Unidad de Uveítis del hospital entre el año 2003 y 2022, tratados con fármacos antituberculosos y con un seguimiento mínimo de un año desde el diagnóstico.

Resultados - De los 21 pacientes estudiados 7 eran hombres (33,3%) y 14 mujeres (66,7%). La edad de debut fue de $54,43 \pm 11$ años. Cinco tenían alergias medicamentosas conocidas (23,8%) y 12 antecedentes de hábitos tóxicos (57,1%). El antecedente patológico más prevalente fue la patología digestiva (11 pacientes [52,4%]).

El Mantoux fue realizado en 15 pacientes (71,4%), donde se obtuvo un 80% de resultados positivos. La IGRA fue realizada en 18 pacientes (85,7%), donde se obtuvo un 77,7% de resultados positivos. Diecisiete pacientes no presentaron hallazgos en la Rx simple de tórax (80%), y 8 de los 10 pacientes a los que se les realizó un TAC torácico presentaron hallazgos patológicos (80%). El número de pacientes a los que se realizó cultivos, BK y estudios de anatomía patológica fue menor, así como el rendimiento de estas pruebas. Solamente 1 paciente presentó tuberculosis sistémica (4,8%). El test microbiológico de muestra ocular se realizó en 2 pacientes (9,5%).

La afectación ocular bilateral fue mayoritaria (85,7%). La forma anatómica de uveítis más frecuente fue la uveítis posterior (11 casos [52,4%]) y la menos frecuente la uveítis anterior (2 casos [9,5%]). El fenotipo clínico más frecuente de acuerdo a la nomenclatura acordada por el grupo COTS fue la Vasculitis retiniana tuberculosa (7 casos [33,3%]) y la Coroiditis serpigínosa-*like* tuberculosa (6 casos [28,6%]). Ningún participante presentó Coroiditis focal tuberculosa o Tuberculomas. Quince pacientes

presentaron complicaciones oculares (71,4%), siendo la más frecuente el edema macular (5 casos [33,3%]).

En cuanto al régimen de tratamiento antituberculoso, 10 pacientes recibieron 3 fármacos (47,6%) y 11 pacientes 4 fármacos (52,4%) durante 6 meses (8 pacientes [38,1%]) y 9 meses (7 pacientes [33,3%]) principalmente. Dos pacientes recibieron el tratamiento durante 7 meses (9,5%), 1 pacientes durante 10 meses (4,8%) y 3 pacientes durante 12 meses (14,3%). La duración media del tratamiento antituberculoso fue de $8,4 \pm 2$ meses. Diez pacientes presentaron efectos adversos a los fármacos antituberculosos (47,62%), siendo los más frecuentes la hepatitis con perfil de citolisis (4 pacientes [40%]) y la clínica digestiva (4 pacientes [40%]). En cuanto al tratamiento glucocorticoide sistémico o inmunosupresor, 18 pacientes lo tomaron de forma adyuvante al tratamiento antituberculoso (85,7%), y 12 continuaron tomándolo tras finalizar el tratamiento antituberculoso (63,2%). Once pacientes recibieron tratamiento ocular local (55%). La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 270 semanas (rango 52-1152 semanas).

La media de AV inicial fue $0,57 \pm 0,27$ y de la AV final $0,79 \pm 0,27$, observándose una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$). No se observó diferencia estadísticamente significativa entre la AV final del grupo tratado con 3 fármacos antituberculosos y la del tratado con 4 fármacos ($p = 0,481$). No se observó diferencia estadísticamente significativa entre la AV final de los fenotipos clínicos ($p = 0,312$).

Según los criterios del grupo COTS, 12 pacientes no entraron en remisión después de finalizar el tratamiento antituberculoso completo, requiriendo tratamiento inmunosupresor para controlar la inflamación (57,1%). No se observó diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de remisión de los diferentes fenotipos clínicos ($p = 0,251$), ni tampoco entre las tasas de remisión de la Coroiditis serpigínosa-like y de las demás entidades ($p = 0,275$). No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de remisión del grupo tratado con 3 fármacos antituberculosos y los tratados con 4 ($p = 0,827$), ni tampoco entre los diferentes grupos según la duración del tratamiento ($p = 0,276$).

Conclusión - Los fenotipos clínicos más frecuentes de UTB según el grupo COTS han sido la Vasculitis retiniana y la Coroiditis serpiginosa-*like*. El pronóstico visual ha sido bueno, sin diferencias en la AV final entre los tipos de tratamiento y entre los fenotipos clínicos. La tasa de curación no ha llegado a la mitad de los casos, sin diferencias entre los tipos de tratamiento y entre los fenotipos clínicos.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. TUBERCULOSIS

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades transmisibles que causa mayor impacto de enfermedad y muerte en el mundo, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo¹, siendo hasta la pandemia del COVID-19 la principal causa de muerte por un solo agente².

Actualmente más del 95% de las nuevas infecciones por TB se producen en países en vías de desarrollo o muy pobres de África y sur de Asia³, existiendo una evolución de la incidencia descendente a nivel mundial². En los países Europeos hay una incidencia baja de la enfermedad, siendo la mayoría de los casos reactivaciones de la Infección Tuberculosa Latente.⁴ En el caso de España, la tasa de incidencia de la TB es de 9,05 casos por 100000 habitantes.⁵ Afecta principalmente a población adulta (90%) y es más frecuente en hombres.²

La TB está causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, transmitido por la inhalación de pequeñas gotas que lo contienen.⁶ Tras la infección, el microorganismo puede quedarse de forma latente con riesgo de reactivación a lo largo de la vida (90%) o desarrollar la enfermedad activa (10%).^{3,6} El riesgo de desarrollar la enfermedad dependerá de la predisposición natural del sujeto y de la eficacia funcional de su sistema de inmune. La presentación típica de la enfermedad es la pulmonar (80%) aunque puede manifestarse a nivel extrapulmonar, como por ejemplo en el globo ocular (3,5-5,1%).³

2.2. UVEÍTIS TUBERCULOSA

La Uveítis tuberculosa (UTB) es el tipo más frecuente de tuberculosis ocular.^{7,8} Es una entidad asociada a una morbilidad importante, y se caracteriza por presentar una clínica variada así como un diagnóstico y manejo difícil.^{3,9,10}

2.2.1. Epidemiología

Representa un porcentaje pequeño del total de uveítis en los países desarrollados. Los datos publicados hasta la fecha sobre su incidencia son altamente variables. Esto puede observarse al comparar varios estudios: en el realizado por Bouza et col, sobre

una muestra de 100 pacientes con uveítis, la incidencia de UTB fue del 18%.⁷ En cambio, en el estudio realizado por Donahue, sobre una muestra de 10524 pacientes con uveítis, la incidencia de UTB fue del 1,46%⁸, y en el realizado por Wakabayashi, sobre una muestra de 189 pacientes con uveítis, la incidencia fue del 6,9%¹¹. Esto podría deberse en parte a la falta de criterios diagnósticos estandarizados hasta el 2019, año en el que se publicaron los estudios del grupo COTS.⁶

En los últimos años se está observando un discreto aumento en el número de casos declarados.^{2,6} Esto podría deberse a cambios demográficos (globalización y emigración), al sesgo impuesto por el tipo de muestra, al mayor conocimiento de los profesionales sobre esta patología, o al mayor número de pacientes en tratamiento actual con inmunosupresores como antagonistas del TNF- α que aumenta específicamente el riesgo de tuberculosis.

2.2.2. Fisiopatología

La afectación del globo ocular por TB puede producirse tanto de forma primaria como secundaria, siendo esta última más frecuente.^{6,12} En la forma primaria el globo ocular constituye la puerta de entrada de *M. tuberculosis* a partir de una solución de continuidad, mientras que en la forma secundaria los bacilos alcanzan el globo ocular a través del torrente sanguíneo.⁶

En cuanto a los posibles mecanismos patogénicos, se ha postulado que *M. tuberculosis* afecta a los tejidos oculares por invasión e infección de los mismos, mediante una reacción de hipersensibilidad o mediante ambos mecanismos simultáneamente. En el caso de la invasión e infección ocular por el bacilo tuberculoso se ha observado que *M. tuberculosis* tiene predilección por el tejido uveal, en especial por la coroides y el cuerpo ciliar. Esto se debe a la mayor perfusión capilar y disponibilidad de oxígeno a nivel de estos tejidos. Por otro lado, el epitelio pigmentado de la retina parece ser el lugar de asentamiento del microorganismo en estado de latencia, constituyendo el origen de reactivaciones, sin saberse a día de hoy el porqué de esta preferencia. En cuanto al mecanismo patogénico de hipersensibilidad, la infección sistémica puede causar inflamación a nivel ocular por el fenómeno de mimetismo molecular, donde se produce una respuesta cruzada en la que Linfocitos T reconocen proteínas oculares como Ag

micobacterianos.

Las citoquinas más importante en la respuesta inmunitaria al bacilo tuberculoso son el IFN- γ , IL-6, IL-12 y TNF- α . En cuanto a esta última citoquina, existe evidencia experimental en animales de que en ausencia de TNF- α no se pueden generar granulomas para evitar la diseminación del bacilo.¹² Esto justificaría la mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad tuberculosa en pacientes tratados con fármacos antagonistas de TNF- α . Por otro lado, parece que el predominio de una respuesta Th1 confiere una mayor protección frente a la enfermedad, mientras que un predominio de Th2 aumenta la susceptibilidad a esta.

2.2.3. Presentación clínica

La TB puede afectar a cualquier compartimento anatómico del globo ocular, siendo el estado inmunitario del paciente, la virulencia del bacilo tuberculoso y la localización de la infección lo que determina la forma de presentación.^{10,13} La UTB tiene un espectro de manifestaciones clínicas amplio y heterogéneo, y puede simular patologías muy diferentes, lo que obliga a plantear un diagnóstico diferencial con cuadros clínicos muy diversos.⁶

Formas anatómicas y fenotipos clínicos según el grupo COTS

La falta de un acuerdo general entre los expertos en uveítis respecto a la UTB llevó a formar el grupo de Estudio Colaborativo de Tuberculosis Ocular (COTS).¹⁰ Formado por 76 expertos de 25 centros de todo el mundo, realizaron un primer proyecto denominado “*Standardization of Nomenclature for Ocular Tuberculosis*” apoyado por el *International Uveitis Study Group* (IUSG) y el *International Ocular Inflammation Group* (IOIS), con el objetivo de abordar la ambigüedad relacionada con la terminología de la tuberculosis ocular y poder llegar así a una comunicación científica uniforme y fluida.^{10,13} En dicho proyecto determinaron la forma anatómica y los fenotipos clínicos de la UTB:

- *Uveítis posterior* y *Panuveítis*

La uveítis posterior es la forma anatómica más frecuente de UTB, seguida de la panuveítis.^{12,13}

De acuerdo a la nomenclatura acordada por el grupo COTS, los fenotipos clínicos relacionadas con la uveítis posterior y la panuveítis son:¹⁰

Tuberculoma: lesión subretiniana amarillenta, única o múltiple, con bordes borrosos y líquido exudativo circundante de 4-14 mm de diámetro. Se suele localizar en el polo posterior o en la periferia media. Habría que plantear un diagnóstico diferencial con Lúes, sarcoidosis (granulomas sarcoideos) y brucelosis, entre otros.⁶ Una forma grave es el absceso subretiniano, donde la lesión se acompaña de exudación, rápida necrosis y destrucción tisular.

Coroiditis serpiginosa-like tuberculosa: lesiones coroideas cremosas, de color blanco-amarillento y con bordes ligeramente elevados. Muestran una progresión ondulatoria en pocas semanas con un borde serpiginoso activo y cicatrización central característica. También pueden presentarse como lesiones placoides. Simula una Coroiditis serpiginosa clásica con ciertas características que permite diferenciarla: la Coroiditis serpiginosa-like tuberculosa puede presentarse como una vitritis leve de afectación unilateral, con tendencia a la multifocalidad y afectación de la retina periférica, acompañándose de un Mantoux positivo o una Rx simple de tórax sugestiva de TB.^{6,13} Debería plantearse un diagnóstico diferencial con toxoplasmosis e histoplasmosis, entre otros.

Coroiditis multifocal tuberculosa: lesiones coroideas multifocales con fenotipos similares a la coroiditis multifocal idiopática, epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda y otros fenotipos que no se asemejan a la Coroiditis serpiginosa-like tuberculosa.

Coroiditis focal tuberculosa: lesiones coroideas unifocales que no se asemejan a Coroiditis serpiginosa-like tuberculosa.

Vasculitis retiniana tuberculosa: suele presentarse como un fenotipo oclusivo con predominio en venas, siendo lo más frecuente una periflebitis obliterante que llega incluso a simular una obstrucción de la vena central de la retina.^{6,13} Puede evolucionar hacia una forma inactiva en la que se forman neovasos en la retina o en el disco óptico, pudiendo llegar a producir una hemorragia vítrea y desprendimiento de retina traccional.⁹ Se localiza a nivel de varios cuadrantes retinianos de forma parcheada. Suele estar acompañada de otras lesiones coriorretinianas tuberculosas,

por lo que una enfermedad oclusiva acompañada de alteraciones pigmentarias coroideas o pequeños parches de coroiditis es altamente sugestiva de etiología tuberculosa, mientras que una obstrucción venosa sin otros signos inflamatorios no.^{9,13} Algunos de los cuadros con los que habría que plantear un diagnóstico diferencial son la enfermedad de Behçet, leucemia, esclerosis múltiple, Wegener, enfermedad de Coats, retinitis viral, etc.⁶

Cabe mencionar la enfermedad de Eales, entidad clásicamente relacionada con la TB.^{6,4} Se caracteriza por una vasculitis retiniana oclusiva, principalmente periflebitis retiniana, con alto riesgo de neovascularización y sus consecuentes hemorragias vítreas y desprendimiento de retina.¹³ Morfológicamente no existe ninguna característica que permita distinguirla de la vasculitis retiniana, por lo que los expertos acordaron usar el término “vasculitis retiniana” ante hallazgos de vasculitis en un contexto de TB.

- *Uveítis intermedia*

Forma anatómica en la que el vítreo es el sitio principal donde asienta la inflamación. Se manifiesta como una inflamación intraocular crónica de bajo grado, caracterizada por vitritis, opacidades tipo snowball o snowbanks, granulomas periféricos retinocoroideos y vasculitis.⁶ A menudo suele complicarse con edema macular cistoide.¹³

- *Uveítis anterior*

Es una forma anatómica poco frecuente. Suele presentarse como una uveítis anterior aislada, mayoritariamente granulomatosa y bilateral, de inicio insidioso, lentamente progresiva y con tendencia a la cronicidad y/o recurrencia.^{6,13} Es frecuente encontrar en el iris una infiltración granulomatosa nodular con tendencia a pigmentar y vascularizar. Otros posibles hallazgos son las precipitaciones en grasa de carnero, sinequias posteriores y distintos grados de iridociclitis. La catarata es una complicación frecuente tanto por la inflamación crónica como por el uso prolongado de glucocorticoides.¹³

2.2.4. Diagnóstico

Actualmente no existen unos criterios diagnósticos bien definidos ni tampoco un test diagnóstico *gold standard* para la UTB.^{10,13} Estos hechos, junto con la heterogeneidad clínica, dificultan su diagnóstico, siendo necesario un alto índice de sospecha clínica especialmente en zona con baja incidencia de TB. Es importante tener en cuenta que hasta en el 60% de los casos no existe evidencia de afectación sistémica, por lo que la ausencia de clínica pulmonar o una Rx simple de tórax sin hallazgos compatibles de TB pulmonar no excluye la UTB.^{6,12}

Para realizar un diagnóstico definitivo se requieren manifestaciones clínicas compatibles y al menos uno de los siguientes hallazgos en muestras oculares:⁶

- a) Demostración de *M. tuberculosis* en microscopia o aislamiento.
- b) Reacción en cadena de polimerasa (PCR) positiva para la secuencia *IS6110*.

El diagnóstico definitivo es infrecuente debido a las dificultades encontradas en la toma de muestras (coger volumen suficiente de muestra, por ejemplo), porque el número de bacilos en tejido ocular es muy pequeño y por el tiempo requerido para el crecimiento del microorganismo en medios de cultivo convencionales (4-8 semanas en medio Löwestein-Jensen).^{6,12} Además, la PCR ha demostrado tener una utilidad limitada en el escenario de la vida real.⁹ De acuerdo al análisis del estudio COTS-1, solo unos pocos clínicos confían en la PCR para diagnosticar UTB y ninguno basa en esta prueba la decisión de iniciar el tratamiento antituberculoso.¹⁴ Por ello, el diagnóstico más frecuente en la práctica clínica es el diagnóstico de presunción. Se considera un presunto caso de TB ocular aquel con manifestaciones clínicas compatibles y con al menos uno de los siguientes hallazgos:⁶

- a) Evidencia de TB sistémica: Mantoux o Interferón Gamma Release Assay (IGRA) positivo, lesiones activas o cicatriciales en Rx simple de tórax, y/o TB extrapulmonar activa confirmada por técnicas microbiológicas.
- b) Exclusión de otras causas de uveítis y respuesta positiva al tratamiento antituberculoso con 4 fármacos durante 4-6 semanas.

Prueba de la tuberculina (Mantoux o PPD): prueba más solicitada en casos de sospecha de TB ocular, siendo parte del estudio inicial básico de uveítis granulomatosa.⁶ Esta prueba se considera positiva cuando el habón, generado tras la

inyección intradérmica de PPD 48-72 horas antes, mide ≥ 10 mm en individuos sin factores de riesgo de TB, considerándose resultado dudoso un habón entre 5 y 10 mm. Es una prueba con baja sensibilidad y especificidad, pudiéndose producir falsos negativos en pacientes con trastornos inmunitarios o en “respondedores pobres”, o falsos positivos en los previamente vacunados con BCG o infectados por otras micobacterias. Esto ha llevado a que se cuestione su utilidad en el diagnóstico de la UTB.^{6,12}

Técnica de detección IFN γ (o Interferon gamma release assay -IGRA-): prueba de análisis de sangre in vitro introducida en el año 2001. Mide el IFN- γ liberado por las células T tras ser estimuladas por antígenos específicos de *M. tuberculosis*.¹² Frente al Mantoux, la IGRA presenta una serie de beneficios: tiene una especificidad mayor, parece ser superior en poblaciones previamente vacunadas con BCG y en inmunodeprimidos, incorpora controles para detectar anergia excluyendo así falsos negativos, y permite su determinación de forma inmediata y repetida sin riesgo de estimular al sistema inmune e inducir un fenómeno booster.^{6,12} Como inconveniente, tiene un coste elevado.

Es posible que en ciertos casos haya discrepancias entre los resultado del Mantoux e IGRA, habiendo entre ellas una concordancia moderada.⁶ Ninguna de las dos pruebas diferencian entre TB activa o latente.

Rx simple de tórax: prueba que también forma parte del estudio básico inicial de la uveítis granulomatosa, en especial en casos de sospecha de TB debido a su alto valor predictivo negativo.⁶ Son hallazgos comunes: infiltrados cavitados o no en segmentos apicales y posteriores de los lóbulos pulmonares superiores, y adenopatías hiliares o mediastínicas.

TAC torácico: prueba no empleada de rutina en el *screening* de UTB, pero si en casos de sospecha clínica alta y Rx simple de tórax negativa o no concluyente.⁶ Permite detectar patrones no visibles mediante la Rx, sobre todo en localizaciones mediastínicas. También diferencia entre lesiones activa o inactivas en el pulmón: son patrones agudos típicos las lesiones parenquimatosas cavitadas, lesiones nodulares, nódulos linfáticos con necrosis central y la formación de aglomerados y fusión

pleural. Por otro lado, son patrones crónicos típicos los granulomas calcificados, ganglios linfáticos mediastínicos calcificados y cicatrización apical.

Exploraciones complementarias oftalmológicas⁶

Angiografía Fluoresceínica (AFG) y Verde Indocianina (ICGA): la AFG es la principal prueba para diagnosticar la uveítis posterior. Con ella se observan las lesiones de coroiditis serpiginosa-like tuberculosa y las áreas de vasculitis, isquemia y neovascularización. La ICGA permite detectar aquellas lesiones coroideas subclínicas que no pueden determinarse mediante funduscopia y realizar un seguimiento terapéutico de la enfermedad.

Autofluorescencia (AF): prueba no invasiva que monitoriza pacientes con coroiditis serpiginosa-like tuberculosa.

Tomografía de coherencia óptica (OCT): prueba no invasiva con la que se detecta edema macular, se identifican complicaciones en segmento posterior y se realizan medidas cuantitativas.

Ecografía y Biomicroscopía ultrasónica (BMU): la ecografía es útil en casos con grave opacidad de medios en los que se plantee un diagnóstico diferencial con otros procesos oculares como neoplasias. También permite detectar lesiones coroideas tuberculosas de gran tamaño.

2.2.5. Tratamiento

Actualmente el tratamiento de la UTB se realiza de acuerdo a protocolos locales y a la experiencia personal del facultativo, ya que no existe un consenso internacional sobre que régimen y fármacos usar. Se inicia con un tratamiento antituberculoso basado en la combinación de varios fármacos antituberculosos de primera línea (Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol), empleando una pauta similar a la usada en la TB pulmonar: combinación de 3 ó 4 fármacos antituberculosos durante 2 meses seguido de la combinación 2 fármacos antituberculosos (Isoniazida y Rifampicina) durante un mínimo de 4-7 meses.⁶ El motivo de este esquema es la alta prevalencia de resistencia a la Isoniazida.

El tratamiento no debe enfocarse exclusivamente en erradicar la infección ya que la respuesta inflamatoria es también responsable de muchas manifestaciones oculares.⁶ Para ello se administran junto a los fármacos antituberculosos glucocorticoides sistémicos o fármacos inmunosupresores. De esta forma el tratamiento antituberculoso destruye los microorganismos intraoculares, reduciendo así la carga antigénica y con ello la respuesta de hipersensibilidad y recurrencia, y los glucocorticoides o inmunosupresores resuelven las lesiones causadas por la hipersensibilidad.⁶ Este tratamiento antiinflamatorio debe iniciarse tras comenzar el tratamiento antituberculoso, ya que su uso aislado permitiría al bacilo multiplicarse, y empeoraría progresivamente la reacción inflamatoria. Como terapia antiinflamatoria adyuvante se está empezando a emplear la terapia local, como la inyección intravítrea de implantes de dexametasona.⁶ Los resultados obtenidos parecen ser exitosos aunque la experiencia es aún limitada.¹³

En el caso de un paciente que ya ha iniciado tratamiento antituberculoso con glucocorticoides concomitantes y que presente un empeoramiento de las características clínicas se debe sospechar de un empeoramiento paradójico.^{10,13} Esto se debe a la liberación de antígenos tras la lisis de los bacilos tuberculosos que produce una respuesta inflamatoria grave.¹³

Existen variaciones geográficas en el tratamiento de la UTB así como en los resultados obtenidos tras su administración debido a la ausencia de un acuerdo internacional sobre el manejo de esta enfermedad.¹⁴ Como respuesta a la falta de consenso, el grupo COTS publicó un primer informe sobre cómo abordar el inicio del tratamiento antituberculoso de 3 subtipos de coroiditis: coroiditis serpigínosa-like tuberculosa, tuberculoma, y coroiditis focal y multifocal.¹⁴ Posteriormente, este grupo publicó un segundo informe⁹ sobre cuando iniciar el tratamiento antituberculoso en la uveítis anterior tuberculosa, uveítis intermedia tuberculosa, panuveítis tuberculosa y vasculitis retiniana tuberculosa. Para valorar la respuesta al tratamiento el grupo COTS también propuso una serie de términos en su proyecto “*Standardization of Nomenclature for Ocular Tuberculosis*”:¹⁰

- *Remisión*: enfermedad inactiva (grado 0 células o sin inflamación) 3 o más meses después del curso completo de tratamiento antituberculoso.

- *Cura*: enfermedad inactiva 24 meses después del curso completo del tratamiento antituberculoso.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal es describir los fenotipos clínicos y el pronóstico de los casos de UTB tratados en la Unidad de Uveítis del Hospital Universitario de Cruces según las recomendaciones del grupo COTS.

Los objetivos secundarios son valorar la influencia del tipo de tratamiento y el fenotipo clínico en el pronóstico visual y en la tasa de remisión.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico para describir los fenotipos clínicos y el pronóstico de los casos de UTB tratados en la Unidad de Uveítis del Hospital Universitario de Cruces.

4.2. SUJETOS DE ESTUDIO

Este estudio retrospectivo incluyó 21 pacientes. Para realizar el estudio se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de UTB y controlados por la Unidad de Uveítis del hospital entre el año 2003 y 2022, tratados con fármacos antituberculosos y con un seguimiento mínimo de un año desde el diagnóstico. Estos pacientes suponen un 1,7% de los 1195 pacientes que se han manejado en dicha unidad.

Se excluyeron del estudio pacientes que no cumplieren el año de seguimiento desde su diagnóstico, pacientes con uveítis de otra causa que pudiesen confundir los resultados (por ejemplo, uveítis por sarcoidosis) y pacientes en los que no constataba en la historia clínica los resultados de las variables que se describirán a continuación.

4.3. RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES

Los datos del estudio se recogieron desde las historias clínicas de los pacientes registradas en Osabide Global en una base de datos especialmente diseñada, recibiendo cada paciente un número de código.

Las variables estudiadas fueron: sexo; edad al debut; antecedentes médico-quirúrgicos generales; resultados de test inmunológicos de TB (Mantoux, *IGRA*); diagnóstico de TB sistémica; hallazgos radiológicos en Rx simple de tórax y TAC torácico; realización de cultivos, baciloscopia (BK) y anatomía patológica; lateralidad en la afectación ocular, forma anatómica ocular, clasificación según COTS, test TB ocular y agudeza visual (AV) inicial y final en ojos afectados; fármacos antituberculosos usados y su duración; uso de glucocorticoides o inmunosupresores previos, adyuvantes y posteriores al tratamiento antituberculoso; complicaciones oculares al tratamiento farmacológico; efectos secundarios del tratamiento sistémico, y tiempo de seguimiento en semanas.

4.3.1. Descripción de los fenotipos clínicos de UTB según el grupo COTS

Los fenotipos clínicos de este estudio fueron descritos de acuerdo a la nomenclatura acordada por el grupo COTS en su proyecto “*Standardization of Nomenclature for Ocular Tuberculosis*”:¹⁰

- *Uveítis anterior tuberculosa*
- *Uveítis intermedia tuberculosa*
- *Uveítis posterior tuberculosa*
- *Panuveítis tuberculosa*
- *Vasculitis retiniana tuberculosa*
- *Coroiditis serpigónosa-like tuberculosa*
- *Tuberculoma*
- *Coroiditis multifocal tuberculosa*
- *Coroiditis focal tuberculosa*

4.3.2. Definición de remisión según el grupo COTS

La respuesta al tratamiento de los pacientes fue valorada de acuerdo a la nomenclatura acordada por el grupo COTS en su proyecto “*Standardization of Nomenclature for Ocular Tuberculosis*”:¹⁰

- *Remisión*: enfermedad inactiva (grado 0 células o sin inflamación) durante 3 o más meses tras el curso completo de tratamiento antituberculoso.
- *Curación*: enfermedad inactiva durante 24 meses tras el curso completo de tratamiento antituberculoso.

4.3.3. Tratamiento antituberculoso y glucocorticoide e inmunosupresor

Los pacientes de este estudio fueron tratados por expertos en uveítis del Servicio de Oftalmología y por expertos en enfermedades autoinmunes del Servicio de Medicina Interna y especialistas en enfermedades infecciosas. Recibieron 3 ó 4 fármacos antituberculosos de primera línea (Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol) durante 6, 7, 9, 10 o 12 meses. Entre los efectos adversos más frecuentes de estos fármacos están las alteraciones en la función hepática, elevación de las enzimas hepáticas, cansancio, dolor de cabeza, mareo, rubor, picor con o sin erupción cutánea, cambios a color rojizo de secreciones corporales (por ejemplo

orina), y aumento de ácido úrico o artritis gotosa.¹⁵ A los pacientes que presentaron mala tolerancia a algún fármaco antituberculoso se les ajustó el régimen de tratamiento de forma individual. Para controlar la función hepática el Servicio de Medicina Interna realizó periódicamente analíticas de sangre a todos los pacientes del estudio.

Basándose en el mecanismo patogénico de la UTB, los pacientes del estudio también recibieron glucocorticoides sistémicos (Prednisona o Metilprednisolona) y fármacos inmunosupresores (entre ellos, Azatioprina o Metotrexato) de forma concomitante al tratamiento antituberculoso.

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y COMITÉ ÉTICO

Las variables categóricas se expresaron como porcentaje, y las variables continuas como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico).

Para la comparación de proporciones entre variables cualitativas se utilizó el test de ji-cuadrado con su correspondiente corrección de Fisher.

La comparación de medias entre muestras relacionadas se realizó mediante el test de Wilcoxon y entre grupos no relacionados mediante la U de Mann-Whitney y el test de Kruskal-Wallis.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS 22.0 para Windows.

Se consideró estadísticamente significativo un p-valor <0.05.

El estudio fue aprobado por el “Comité ético de la investigación de la OSI-Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces” (Código CEI E21/56). No fue necesario solicitar un consentimiento informado a los participantes en el estudio.

5. RESULTADOS

5.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTECEDENTES

Las características de los pacientes se muestran en la **Tabla 1**. De los 21 pacientes estudiados 7 eran hombres (33,3%) y 14 eran mujeres (66,7%). La edad media de debut de los participantes fue de 54,43±11 años. Cinco tenían alergias medicamentosas conocidas (23,8%) y 12 tenían antecedentes de hábitos tóxicos (57,1%). El antecedente patológico más prevalente entre los pacientes del estudio fue la patología digestiva (11 pacientes [52,4%]), seguida de la hipertensión arterial (7 pacientes [33,3%]), patología cardiovascular (7 pacientes [33,3%]), y patologías reumatológicas (7 pacientes [33,3%]). Doce pacientes habían sido intervenidos quirúrgicamente (57,1%).

Tabla 1. Datos demográficos y antecedentes personales.

	N=21
Sexo:	
Hombre	7 (33,3%)
Mujer	14 (66,7%)
Edad al debut (años)	54,43 (11,76)
Antecedentes personales:	
Alergias Medicamentosas	5 (23,8 %)
Hábitos tóxicos	12 (57,1%)
Diabetes Mellitus	1 (4,8%)
Hipertensión arterial	7 (33,3%)
Dislipemia	6 (28,6%)
Cardiovasculares	7 (33,3%)
Digestivos	11 (52,4%)
Genitourinarios	3 (14,3%)
Reumatológicos	7 (33,3%)
Oftalmológicos	5 (23,8%)
Psiquiátricos	5 (23,8%)
Neurológicos	4 (19%)
Nefrológicos	2 (9,5%)
Otorrinolaringológicos	4 (19%)
Endocrinológicos	3 (14,3%)
Neumológicos	4 (19%)
Dermatológicos	4 (19%)
Traumatológicos	5 (23,8%)
Hematológicos	1 (4,8%)
Exposición a sustancias químicas	1 (4,8%)

Paniculitis	1 (4,8%)
Neoplasias	3 (14,3%)
Intervenciones quirúrgicas	12 (57,1%)

5.2. ESTUDIO DE LA TB SISTÉMICA Y OCULAR

Para el estudio de la TB sistémica y ocular se realizaron las pruebas complementarias mostradas en la **Tabla 2**. El Mantoux fue realizado en 15 pacientes (71,4%), de los cuales 12 obtuvieron un resultado positivo (80%). La IGRA se realizó en 18 pacientes (85,7%), de los cuales 14 presentaron un resultado positivo (77,7%) y 2 indeterminado (11%). La realización de cultivos, baciloscopia (BK) y estudios de anatomía patológica fue menos frecuente en comparación con las dos pruebas anteriores: se realizaron cultivos en 5 pacientes (23,8%), BK en 7 pacientes (33,3%) y estudios de anatomía patológica en 3 pacientes (14,29%). Las muestras tomadas para el estudio de anatomía patológica fueron de una lesión del pulmón, de un ganglio mediastínico y de unas lesiones cutáneas pretibiales. Solamente se obtuvo un resultado positivo en una BK (4,8%). El test microbiológico de muestra ocular solamente se realizó en 2 pacientes (9,5%). En uno de los pacientes se tomó una muestra intravitrea para la determinación de la PCR de *M tuberculosis*, cuyo resultado fue negativo. La otra muestra tomada fue humor acuoso.

La Rx simple de tórax se realizó en todos los pacientes a excepción de uno (95%), de los cuales 16 no presentaron hallazgos compatibles con TB en la prueba (80%). El TAC torácico se realizó en 10 pacientes, de los cuales 8 presentaron hallazgos compatibles con TB (80%).

Finalmente, solamente un paciente fue diagnosticado de TB sistémica (4,8%).

Tabla 2. Estudio de TB sistémica y ocular.

N=21	
Mantoux:	
Realizado	15 (71,4%)

Positivo	12 (80%)
IGRA:	
Realizado	18 (85,7%)
Positivo	14 (77,7%)
Indeterminado	2 (11%)
Cultivos:	
Realizado	5 (23,8%)
Positivo	0
BK:	
Realizado	7 (33,3%)
Positivo	1 (4,8%)
Anatomía patológica:	
Realizado	3 (14,29%)
Hallazgos compatibles	
Rx realizada	20 (95%)
Rx tórax sin hallazgos	16 (80%)
Rx tórax patrón intersticial	1 (5%)
Rx tórax ganglios	0
Rx tórax nódulos	0
Rx tórax enfisema	0
Rx tórax cicatriz	0
Rx tórax granuloma	1 (5%)
Rx tórax aumento trama vascular	1 (5%)
TAC torácico realizado	10 (47,6%)
TAC torácico sin hallazgos	2 (20%)
TAC torácico patrón intersticial	0
TAC torácico ganglios tórax	4 (40%)
TAC torácico nódulos	3 (30%)
TAC torácico enfisema	2 (20%)
TAC torácico cicatriz	2 (20%)
TAC torácico granuloma	1 (10%)
TAC torácico aumento trama vascular	0
TB sistémica	1 (4,8%)
Test TB ocular	2 (9,5%)

5.3. FORMA ANATÓMICA, FENOTIPOS CLÍNICOS Y COMPLICACIONES OCULARES DE LA UTB

Las formas anatómicas y los fenotipos clínicos de acuerdo al estudio del grupo COTS¹⁰ se muestran en la **Tabla 3**. Como se puede observar en la **Figura 1**, la forma de presentación principal fue la bilateral (85,7%). La forma anatómica más frecuente fue la uveítis posterior (11 casos [52,4%]) y la menos frecuente la uveítis anterior (2 casos [9,5%]) (**Figura 2**). En cuanto al resto de formas anatómicas, la panuveítis fue

diagnosticada en 5 pacientes (23,8%) y la uveítis intermedia en 3 (14,3%). El fenotipo clínico de UTB más frecuente de acuerdo a la nomenclatura acordada por el grupo COTS fue la Vasculitis retiniana tuberculosa (7 casos [33,3%]) y la Coroiditis Serpiginosa-*like* tuberculosa (6 casos [28,6%]) (**Figura 3**). En lo que respecta a los demás fenotipos clínicos, 3 pacientes fueron diagnosticados de Coroiditis multifocal tuberculosa (14,3%), y ningún participante presentó Coroiditis focal tuberculosa o Tuberculomas.

Las complicaciones oculares se encuentran en la **Tabla 3**. Quince pacientes presentaron complicaciones oculares, siendo la más frecuentes el edema macular (33,3%) y la membrana neovascular subretiniana (20%).

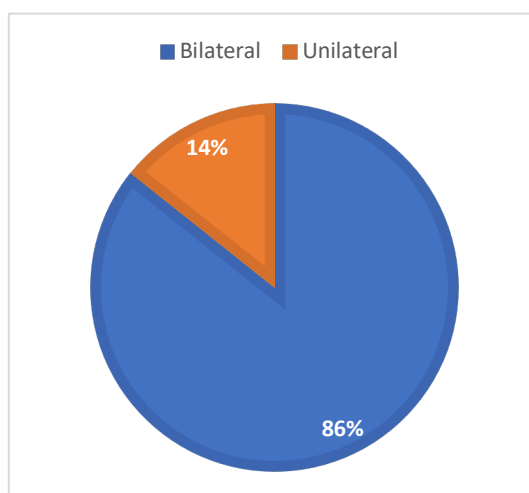


Figura 1. Presentación de la lateralidad ocular. Se puede observar como la afectación ocular bilateral fue mayoritaria.

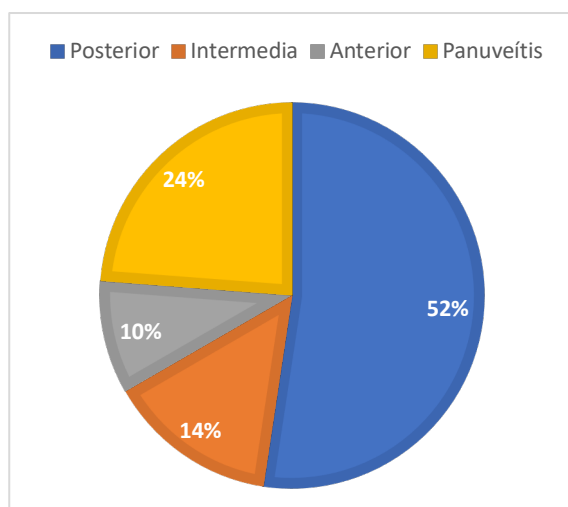


Figura 2. Formas anatómicas de uveítis. La uveítis posterior fue la forma anatómica más frecuente en nuestro estudio, mientras que la uveítis anterior fue la menos frecuente.

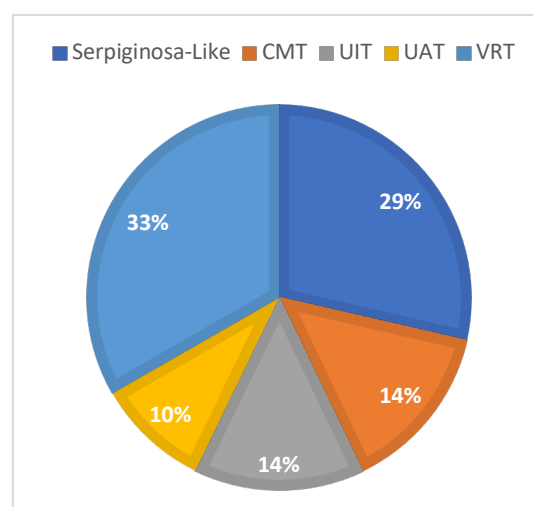


Figura 3. Fenotipos clínicos según el grupo COTS. Los fenotipos clínicos más frecuentes fueron la Coroiditis serpiginosa-like y la Vasculitis retiniana (VRT).

Serpiginosa-like; CMT: Coroiditis multifocal tuberculosa; UIT: Uveítis intermedia tuberculosa; UAT: Uveítis anterior tuberculosa; VRT: Vasculitis retiniana tuberculosa.

Tabla 3. Forma anatómica, fenotipo clínico según grupo COTS y complicaciones oculares.

	N=21
Lateralidad:	
Unilateral	3 (14,3%)
Bilateral	18 (85,7%)
Forma anatómica:	
Uveítis anterior	2 (9,5%)
Uveítis intermedia	3 (14,3%)
Uveítis posterior	11 (52,4%)
Panuveítis	5 (23,8%)
COTS:	
Serpiginosa-like	6 (28,6%)
CMT	3 (14,3%)
UIT	3 (14,3%)
UAT	2 (9,5%)
VRT	7 (33,3%)
Complicaciones oculares:	
Presentan complicaciones	15 (71,4%)
EM	5 (33,3%)
MNVSR	3 (20%)
MEM	1 (6,66%)
Isquemia severa	1 (6,66%)

SP	0
CAT	1 (6,66%)
SP + CAT	1 (6,66%)
HTO	1 (6,66%)
EM+ Isquemia	1 (6,66%)
CAT + MEM	1 (6,66%)

CMT: Coroiditis multifocal tuberculosa; UIT: Uveítis intermedia tuberculosa; UAT: Uveítis anterior tuberculosa; VRT: Vasculitis retiniana tuberculosa; EM: Edema Macular; MNVSR: Membrana neovascular subretiniana; MEM: Membrana epirretiniana macular; SP: Sinequias posteriores; CAT: Catarata; HTO: Hipertensión ocular.

5.4. TRATAMIENTO SISTÉMICO ANTITUBERCULOSO, TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR, TRATAMIENTO LOCAL Y EFECTOS ADVERSOS

El régimen de tratamiento antituberculoso recibido por los pacientes del estudio está en la **Tabla 4**. Once pacientes recibieron 4 fármacos antituberculosos (52,4%) y 10 pacientes recibieron 3 fármacos (47,6%). En cuanto a la duración de este tratamiento, los periodos 6 meses y 9 meses fueron los más frecuentes: 8 pacientes finalizaron el tratamiento en 6 meses (38,1%) y 7 pacientes en 9 meses (33,3%). Otros periodos de tiempo usados pero con menor frecuencia fueron 7 meses en 2 pacientes (9,5%), 10 meses en 1 paciente (4,8%) y 12 meses en 3 pacientes (14,3%). La duración media del tratamiento antituberculoso fue de $8,4 \pm 2$ meses.

En cuanto al tratamiento glucocorticoide sistémico o inmunosupresor, 18 pacientes lo tomaron de forma adyuvante al tratamiento antituberculoso (85,7%), y 12 continuaron tomándolo tras finalizar el tratamiento antituberculoso (63,2%).

La mediana del seguimiento de estos pacientes fue de 270 semanas (rango 52-1152 semanas).

Los efectos adversos atribuibles a los fármacos antituberculosos se muestran en la **Tabla 4**. Diez pacientes presentaron efectos adversos relacionados con la toma de fármacos antituberculosos (47,62%). La hepatitis con perfil de citolisis y la clínica

digestiva fueron los efectos secundarios más frecuentes, ambos presentes en 4 pacientes (40%). El resto de efectos adversos observados fueron el cansancio, mareo, fiebre, sudoración, mialgias, cambio en el estado de ánimo, orina rojiza y clínica urinaria, todas ellas presentes únicamente en un paciente (10%).

El tratamiento ocular local recibido por los pacientes está en la **Tabla 5**. Once pacientes recibieron tratamiento ocular local (55%), de los cuales 4 fueron tratados con Triamcinolona Subtenon (36,37%), 4 con Ozurdex (dispositivo intravitreo de dexametasona) (36,37%), 1 con Ozurdex + AntiVEGF (9,09%), 1 con Triamcinolona + Ozurdex + antiVEGF + Iluvien (dispositivo intravitreo de fluocinolona) (9,09%) y 1 con AntiVEGF (9,09%).

Tabla 4. Tratamiento sistémico antituberculoso y efectos adversos.

	N=21
3 fármacos antituberculosos	10 (47,6%)
4 fármacos antituberculosos	11 (52,4%)
Duración tratamiento antituberculoso (meses):	8,4 (2,151)
6 meses	8 (38,1%)
7 meses	2 (9,5%)
9 meses	7 (33,3%)
10 meses	1 (4,8%)
12 meses	3 (14,3%)
Tratamiento CS/IS adyuvante	18 (85,7%)
Tratamiento CS/IS posterior	12 (63,2%)
Tiempo de seguimiento (semanas)	371,3 (318,28)
Efectos adversos:	
Presentaron efectos adversos	10 (20%)
Clínica digestiva	4 (40%)
Cansancio	1 (10%)
Hepatitis con perfil de citolisis	4 (40%)
Mialgias	1 (10%)
Cambios estado de ánimo	1 (10%)
Orina rojiza	1 (10%)
Fiebre	1 (10%)
Clínica urinaria	1 (10%)
Sudoración	1 (10%)
Mareo	1 (10%)

CS/IS: Glucocorticoide sistémico/Inmunosupresor

Tabla 5. Tratamiento ocular local.

	N=21
<i>Recibido</i>	11 (55%)
Triamcinolona Subtenon	4 (36,37%)
Ozurdex	4 (36,37%)
Ozurdex + AntiVEGF	1 (9,09%)
Triamcinolona + Ozurdex + antiVEGF + Iluvien	1 (9,09%)
AntiVEGF	1 (9,09%)

5.5. PRONÓSTICO VISUAL Y REMISIÓN SEGÚN EL GRUPO COTS

La media de la agudeza visual (AV) inicial fue $0,57 \pm 0,27$ y la media de la AV final $0,79 \pm 0,27$, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

No se observó una diferencia estadísticamente significativa en la AV final del grupo tratado con 3 fármacos antituberculosos y del tratado con 4 fármacos ($p = 0,481$), siendo la media de la AV final en los tratados con 3 fármacos de $0,745 \pm 0,31$ y en los tratados con 4 fármacos de $0,84 \pm 0,28$.

La AV final de los fenotipos clínicos de acuerdo al grupo COTS están en la **Tabla 6**. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en la AV final de estos fenotipos clínicos ($p = 0,312$).

Según los criterios del grupo COTS, 12 pacientes no entraron en remisión después de finalizar el tratamiento antituberculoso completo y requirieron tratamiento inmunosupresor para controlar la inflamación (57,1%). El resto de casos (9 pacientes [42,9%]) se consideraron curados según dichos criterios.

Los porcentajes de remisión en cada grupo COTS se muestran en la **Tabla 7**. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de remisión entre los diferentes fenotipos clínicos ($p = 0,251$). Asimismo, se valoró si existían diferencias entre las tasas de remisión de la Coroiditis serpigínosa-like, donde es importante el componente inmune pero también el infeccioso en la etiopatogenia, y de las demás entidades, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 8**, $p = 0,275$). Los porcentajes de remisión según el uso de 3 ó 4 fármacos antituberculosos se muestran en la **Tabla 9**. No se han observado diferencias

estadísticamente significativas entre uno u otro grupo ($p=0,827$). Finalmente, en la **Tabla 10** se muestran los porcentajes de remisión según la duración del tratamiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de duración ($p=0.276$).

Tabla 6. AV final de los fenotipos clínicos según grupo COTS.

	Media AV final	Desv. Estándar
Serpiginosa- <i>like</i>	0,7583	0,4005
CMT	0,5	0,2
UIT	0,86667	0,230940
UAT	0,85	0,212132
VRT	0,91667	0,116905

Serpiginosa-*like*; CMT: Coroiditis multifocal tuberculosa; UIT: Uveítis intermedia tuberculosa; UAT: Uveítis anterior tuberculosa; VRT: Vasculitis retiniana tuberculosa.

Tabla 7. Tasa de remisión de los fenotipos clínicos según COTS

	N=21
Serpiginosa- <i>like</i>	1 (4,8%)
CMT	1 (4,8%)
UIT	0
UAT	2 (9,5%)
VRT	4 (19%)

Serpiginosa-*like*; CMT: Coroiditis multifocal tuberculosa; UIT: Uveítis intermedia tuberculosa; UAT: Uveítis anterior tuberculosa; VRT: Vasculitis retiniana tuberculosa.

Tabla 8. Tasa de remisión de la Coroiditis Serpiginosa-*like* y del resto de fenotipos clínicos según COTS

	N=21
Serpiginosa- <i>like</i>	1 (4,8%)
Resto de grupos COTS	7 (33,3%)

Tabla 9. Tasa de remisión según el número de fármacos antituberculosos

N=21	
3 fármacos antituberculosos	5 (23,8%)
4 fármacos antituberculosos	3 (14,3%)

Tabla 10. Tasa de remisión según la duración del tratamiento antituberculoso

N=21	
6-7 meses	4 (19%)
9-10 meses	3 (14,3%)
12 meses	1 (4,8%)

6. DISCUSIÓN

En el presente estudio hemos descrito los fenotipos clínicos de UTB tratados en el Hospital Universitario de Cruces de acuerdo a las recomendaciones del grupo COTS. Así mismo hemos valorado si el fenotipo y el tipo de tratamiento podían tener una influencia en el pronóstico visual y en la tasa de remisión y curación.

En primer lugar, en este estudio la afectación ocular fue principalmente bilateral (18 pacientes [85,7%]). La forma anatómica de uveítis más frecuente fue la uveítis posterior (11 pacientes [52,4%]), y la menos frecuente la uveítis anterior (2 pacientes [9,5%]). Asimismo, el fenotipo clínico más frecuente de acuerdo a las recomendaciones del grupo COTS fue la Vasculitis retiniana tuberculosa (7 pacientes [33,3%]) y la Coroiditis serpiginosa-*like* tuberculosa (6 pacientes [28,6%]). Ningún paciente presentó Tuberculomas o Coroiditis monofocal tuberculosa.

En lo que respecta a los fenotipos clínicos, al comparar nuestros resultados con la literatura publicada encontramos tanto similitudes como disparidades. De acuerdo con la literatura, la presentación de la UTB es mayoritariamente bilateral.¹⁶⁻²³ En cuanto a la forma anatómica y los fenotipos clínicos, observamos que en países no endémicos para la tuberculosis los resultados son similares a los obtenidos en este estudio. En el estudio retrospectivo realizado por La Distia Nora et al en Holanda, donde se estudió a 77 pacientes con tuberculosis ocular, la uveítis posterior fue la forma anatómica más frecuente (29 pacientes [38%]), y la Vasculitis retiniana de tipo oclusiva (21 pacientes [27%]) y la Coroiditis serpiginosa-*like* (11 pacientes [14%]) los fenotipos clínicos más frecuentes.¹⁶ En otro estudio retrospectivo realizado por Ng KK et al en Nueva Zelanda, donde se estudió a 39 pacientes diagnosticados de presunta UTB, los resultados fueron similares: la uveítis posterior fue la forma anatómica más frecuente (13 pacientes [33%]), y la Vasculitis retiniana (16 pacientes [41%]) y la Coroiditis Serpiginosa-*like* (5 pacientes [13%]) los fenotipos clínicos más frecuentes.¹⁷ Solo observaron 1 caso de coroiditis multifocal (2,56%). En el estudio retrospectivo realizado en España por Llorenç et al, que siguió a 82 pacientes diagnosticados de presunta UTB, las formas anatómicas de uveítis más frecuentes fueron la uveítis intermedia (53 ojos [38,41%]) y la posterior (48 ojos [34,78%]), y el fenotipo clínico más frecuente fue las Vasculitis retiniana (71 ojos [51,45%]).¹⁸ La

Coroiditis serpiginosa-*like* fue diagnosticada en 26 pacientes (18,84%). Sin embargo, en el estudio retrospectivo realizado por Yakin et al en Estados Unidos, donde 60 pacientes diagnosticados de uveítis obtuvieron un resultado positivo para la prueba de QuantiFERON[®]-TB gold test, las formas anatómicas más frecuentes fueron la uveítis anterior y la panuveítis (ambas en 19 pacientes [31,7%]). La Vasculitis retiniana fue diagnosticada en 12 pacientes (20%) y la Coroiditis serpiginosa-*like* en 2 pacientes (3,3%).¹⁹ A pesar de que Estados Unidos no sea un país endémico para la tuberculosis, los resultados presentados no son tan similares a los obtenidos por los estudios mencionados anteriormente. En el caso de estudios realizados en países endémicos para la tuberculosis, los resultados de las formas anatómicas y fenotipos clínicos fueron distintos a los observados en nuestro estudio. En el estudio prospectivo realizado por Pathanapitoon et al en Tailandia, donde 39 de los pacientes diagnosticados de uveítis obtuvieron un resultado positivo para la prueba de QuantiFERON[®]-TB gold test, la forma anatómica más frecuente fue la uveítis posterior (14 pacientes [36%]).²⁰ Se diagnosticó Vasculitis retiniana en 13 pacientes (12%), Coroiditis multifocal en 7 pacientes (17,9%) y Coroiditis serpiginosa-*like* en 2 pacientes (5,12%). Por otro lado, en el estudio prospectivo realizado en la clínica oftalmológica Ibn Al-Haetham en Iraq por Al-Shakarchi, en el que se incluyó a 64 pacientes diagnosticados de presunta UTB, la forma anatómica más frecuente fue la panuveítis (116 ojos [92,1%]), y el fenotipo clínico más frecuente fue la Coroiditis multifocal (104 ojos [82,5%]), mientras que la Coroiditis serpiginosa-*like* solo fue diagnosticada en 4 ojos (3,2%) y la Vasculitis retiniana tuberculosa en 20 ojos (15,9%).²¹ En el estudio realizado por Fernández Zamora et al en Brasil, donde participaron 72 pacientes diagnosticados de tuberculosis ocular, la forma anatómica más frecuente fue la uveítis posterior (31 pacientes [43,1%]), y el fenotipo clínico más frecuente la Coroiditis multifocal (18 pacientes [25%]).²² La Vasculitis retiniana fue diagnosticada en 6 pacientes (8,3%) y la Coroiditis serpiginosa-*like* en 2 pacientes (2,8%). Por otro lado, está el estudio retrospectivo multinacional realizado por el grupo COTS en el año 2017, que incluyó a 801 pacientes de 25 centro de referencia, donde la forma anatómica más frecuente fue la uveítis posterior (452 ojos [36,6%]).²³

A la vista de estos resultados podemos decir que la UTB se presenta mayoritariamente de forma bilateral. Asimismo, se observan diferencias tanto en las formas anatómicas como en los fenotipos clínicos de la UTB dependiendo de la incidencia de la tuberculosis en la zona. La uveítis posterior es la forma anatómica más frecuente, y la Vasculitis retiniana y la Coroiditis serpiginosa-*like* los fenotipos clínicos más frecuentes en zonas no endémicas de tuberculosis, y así lo hemos observado en nuestro estudio. En cambio, en los países en los que la tuberculosis es endémica, existe una elevada frecuencia de Coroiditis multifocal tuberculosa. Estas diferencias en la presentación clínica de la UTB podrían explicarse por el mecanismo patogénico diferente de las lesiones, es decir, por la infección directa de los tejidos por *M. tuberculosis* o por una reacción de hipersensibilidad/autoinmunidad.⁶ En la Vasculitis retiniana y la Coroiditis serpiginosa-*like* los fenómenos autoinmunes desempeñan un papel muy relevante, mientras que en la Coroiditis multifocal la infección es el principal factor patogénico.²⁴ De esta forma, en aquellos países endémicos para tuberculosis, donde las tasas de infección y enfermedad tuberculosa son más altas, las entidades con una etiopatogenia “más infecciosa” serían más prevalentes que las entidades con etiopatogenia autoinmune.

En segundo lugar, en nuestro estudio el pronóstico visual ha sido bueno observando una mejoría de agudeza visual (AV) estadísticamente significativa entre la vista basal y el último control.

Si comparamos el pronóstico visual de nuestro estudio con la literatura publicada encontramos ciertas similitudes. En el estudio de La Distia Nora et al, de los 77 pacientes estudiados 32 completaron el tratamiento antituberculoso con 3 o 4 fármacos durante 6 y 9 meses.¹⁶ Todos ellos habían recibido glucocorticoides sistémicos adyuvantes o un ciclo previo de estos. La AV media mejoró en los pacientes que completaron el tratamiento antituberculoso, siendo la AV media inicial de 20/91 y la AV media final 20/45, observándose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,004$). En el estudio realizado por Ducommun et al en Suiza, en el que 12 pacientes fueron con diagnosticados de presunta UTB, 10 recibieron tratamiento antituberculoso con 1, 3 o 4 fármacos durante 6 meses.²⁵ La mayoría recibieron glucocorticoides sistémicos según la actividad inflamatoria presentada. En este estudio también se produjo mejora de la AV tras finalizar el tratamiento

antituberculoso, siendo la AV media inicial de $0,22 \pm 0,06$ y la AV media final $0,11 \pm 0,05$, observándose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0357$). En el estudio de Llorenç et al, 89 ojos fueron tratados con 4 fármacos antituberculosos y algunos de ellos recibieron glucocorticoides sistémicos adyuvantes.¹⁸ Solamente 9 ojos presentaron un “empeoramiento visual” tras finalizar el tratamiento antituberculoso (10,11%), definiéndose este empeoramiento visual como una pérdida de 2 o más líneas en la lectura de la tabla de Snellen. Los 80 ojos restantes tratados no presentaron dicho empeoramiento (89,89%), observándose una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La finalización del tratamiento antituberculoso resultó ser un factor protector para la pérdida de 2 o más líneas de Snellen tanto en el análisis univariante como en el multivariante. También se observó una tendencia hacia un mejor resultado visual en la uveítis posterior, pero no alcanzó significación estadística. En cuanto a los glucocorticoides sistémicos, los casos en los que se administraron sin tratamiento antituberculoso concomitante asociaron un empeoramiento visual significativo en el análisis univariante, pero no en el análisis multivariante. En el estudio retrospectivo realizado por Jiang et al en China, 66 pacientes con tuberculosis ocular recibieron tratamiento antituberculoso, de los cuales 48 recibieron glucocorticoides sistémicos adyuvantes (72,2%).²⁶ La AV media mejoró en los pacientes que finalizaron el tratamiento antituberculoso, siendo la AV media inicial de $0,8 \pm 0,64$ y la AV media final de $0,31 \pm 0,35$, observándose una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). La AV final se asoció significativamente con la AV inicial y la duración de los síntomas clínicos.

A la vista de estos resultados, podemos decir que la finalización del tratamiento antituberculoso mejora significativamente la AV en pacientes diagnosticados de UTB. Teniendo en cuenta la respuesta positiva del tratamiento en la AV de los casos diagnosticados de presunta UTB y la comorbilidad visual que puede conllevar la enfermedad, estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento antituberculoso y de glucocorticoides concomitantes. Hay que tener en cuenta que estos fármacos no están exentos de efectos adversos y que debe valorarse siempre el riesgo-beneficio del tratamiento antituberculoso. En el caso de nuestro estudio un 47,62% de los pacientes presentaron efectos adversos.

A pesar de no existir un consenso internacional acerca de que régimen de tratamiento seguir en la UTB, la mayoría de los estudios, incluyendo el nuestro, empleó un régimen similar al de la TB pulmonar con 3 o 4 fármacos antituberculosos de primera línea. En nuestro estudio no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la AV media final de los pacientes tratados con 3 fármacos y los tratados con 4 fármacos. Tampoco se observó una diferencia estadísticamente significativa en la AV final de los fenotipos clínicos según el grupo COTS, coincidiendo con lo observado por Llorenç et al en el caso de la uveítis posterior¹⁸.

En relación a la tasa de remisión y curación hay que señalar que solo 9 pacientes de este estudio (42%) cumplieron criterios de curación y 12 siguieron presentando inflamación tras finalizar el tratamiento antituberculoso, la cual fue manejada con inmunosupresores. Ni el número de fármacos empleados ni la duración del tratamiento ni el fenotipo COTS se asoció a mayor frecuencia de recidivas.

En el estudio de La Distia Nora et al, el 90,6% de los pacientes que completaron el tratamiento antituberculoso mostraron una desaparición completa de la inflamación sin recidiva durante su seguimiento.¹⁶ En el estudio de Llorenç et al hubo un 74,5% de remisiones completas en los pacientes que finalizaron el tratamiento antituberculoso, frente al 22,5% de remisiones en los que no recibieron dicho tratamiento.¹⁸ Bansal et al observaron que los pacientes de su estudio tratados con fármacos antituberculosos y glucocorticoides presentaban una disminución del riesgo de recidiva de dos tercios, observándose una diferencia estadísticamente significativa frente a la disminución del riesgo presentada por los que solo recibieron glucocorticoides ($p < 0,001$).²⁹

De acuerdo a la literatura, la duración del tratamiento antituberculoso podría tener un papel importante en la recidiva de la enfermedad. En la actualidad no existe un consenso acerca de esta duración, la cual suele oscilar entre los 2 y los 12 meses en los estudios publicados.²⁸ Ang et al observaron que aquellos pacientes de su estudio que recibieron más de 9 meses el tratamiento antituberculoso tenían una probabilidad 11 veces menor de desarrollar una recidiva de UTB que los que no habían recibido tratamiento antituberculoso ($p = 0,027$)²⁷, siendo estos resultados similares a los observados por Agrawal et al²⁸. En cambio, los pacientes tratados durante 6 meses ó

de 6 a 9 meses no presentaron una reducción de la probabilidad de recidiva estadísticamente significativa.²⁷

Ciertas formas anatómicas de UTB también podrían ser factores pronóstico de recidiva. En el estudio de Ng KK et al, el 33,3% de los que completaron el tratamiento antituberculoso presentó recidiva de la enfermedad, siendo la mayoría de los casos uveítis anterior e intermedia.¹⁷ En el estudio retrospectivo de Agrawal et al también observaron que los casos de panuveítis y uveítis intermedia tenían probabilidades estadísticamente significativas de fracaso del tratamiento antituberculoso ($p=0,04$).²⁸ En ambos estudios un porcentaje pequeño de estos pacientes necesitaron tratamiento inmunosupresor concurrente debido a la naturaleza recidivante de la enfermedad.^{17,28}

Las diferencias observadas en nuestro estudio podrían deberse a la mayor frecuencia de casos de etiopatogenia autoinmune en nuestra serie, aunque no podemos descartar que el número relativamente pequeño de pacientes haya podido tener influencia en las mismas.

Limitaciones del estudio

Las principales limitaciones de este estudio son su diseño retrospectivo y el pequeño tamaño de la muestra. Por lo tanto, los resultados deben interpretarse junto con otros estudios publicados sobre este tema hasta que se pueda realizar una investigación prospectiva controlada bien diseñada. En cuanto a la interpretación de los resultados sobre los fenotipos clínicos según el grupo COTS, ningún estudio mencionado siguió las recomendaciones del grupo COTS para describir los fenotipos clínicos, varios de ellos siguieron las recomendaciones del grupo de estandarización de la nomenclatura de la uveítis (SUN). Esto ha supuesto una limitación a la hora de comparar sus resultados con los de nuestro estudio.

7. CONCLUSIONES

En la unidad de Uveítis del Hospital Universitario Cruces los fenotipos clínicos más frecuentes de UTB según el grupo COTS han sido la Vasculitis retiniana y la Coroiditis serpiginosa-*like*. El pronóstico visual ha sido bueno, y no se han observado diferencias entre los fenotipos clínicos ni entre los tipos de tratamiento en cuanto a la agudeza visual final. La tasa de curación no ha llegado a la mitad de los casos, y no se han observado diferencias entre los fenotipos clínicos ni entre los tipos de tratamiento en cuanto a la tasa de curación. Se requieren estudios prospectivos con una muestra suficiente que incorporen los criterios COTS de clasificación de fenotipos clínicos y de remisión para poder caracterizar clínicamente la UTB en nuestro medio y evaluar su pronóstico.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Programa de tuberculosis de la comunidad autónoma del País Vasco. Vitoria, España: Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco, Departamento de Salud; 2013.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
3. Abdismadov A, Tursunov O. Ocular tuberculosis epidemiology, clinic features and diagnosis: A brief review. *Tuberculosis (Edinb)*. 2020;124:101963. doi:10.1016/j.tube.2020.101963
4. Grupo de trabajo Plan de Prevención y Control de la Tuberculosis. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Madrid, España: Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, Gobierno de España; 2019.
5. Centro Nacional de Epidemiología. Tuberculosis, vigilancia 2012 a 2017: Resultados de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, España: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Gobierno de España; 2019.
6. Adán Civera A. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones intraoculares. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2012.
7. Bouza E, Merino P, Muñoz P, Sánchez-Carrillo C, Yáñez J, Cortes C. Ocular tuberculosis. A prospective study in a general hospital. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76(1):53-61.
8. Donahue HC. Ophthalmologic experience in a tuberculosis sanatorium. *Am J Ophthalmol*. 1967;64:742-8.
9. Agrawal R, Testi I, Bodaghi B, Barisani-Asenbauer T, McCluskey P, Agarwal A, et al; Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus (COTS) Group. Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Guidelines on the Management of Tubercular Uveitis-Report 2: Guidelines for Initiating Antitubercular Therapy in Anterior Uveitis, Intermediate Uveitis, Panuveitis, and Retinal Vasculitis. *Ophthalmology*. 2021;128(2):277-87.

10. Agrawal R, Agarwal A, Jabs DA, Kee A, Testi I, Mahajan S, et al; Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) Group. Standardization of Nomenclature for Ocular Tuberculosis - Results of Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) Workshop. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;10:1-11.
11. Wakabayashi T, Morimura Y, Miyamoto Y, Okada AA. Changing patterns of intraocular inflammatory disease in Japan. *Ocul Immunol Inflamm*. 2003;11(4):277-86.
12. Senaldi G, Yin S, Shaklee CL, Piguet PF, Mak TW, Ulich TR. *Corynebacterium parvum* and *Micobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin-induced granuloma formation is inhibited in TNF receptor 1 (TNF- R1) knockout mice and by treatment with soluble TNF-R1. *J Immunol*. 1996;157:5022-6.
13. Testi I, Agrawal R, Mehta S, Basu S, Nguyen Q, Pavesio C, et al. Ocular tuberculosis: Where are we today? *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(9):1808-17.
14. Agrawal R, Testi I, Mahajan S, Yuen YS, Agarwal A, Kon OM, et al; Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) Group. Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Guidelines on the Management of Tubercular Uveitis-Report 1: Guidelines for Initiating Antitubercular Therapy in Tubercular Choroiditis. *Ophthalmology*. 2021;128(2):266-76.
15. Ficha técnica Rimstar comprimidos recubiertos con película [Internet]. Cima.aemps.es [Citado 4 de abril de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/65904/FT_65904.pdf
16. La Distia Nora R, van Velthoven ME, Ten Dam-van Loon NH, Misotten T, Bakker M, van Hagen MP, et al. Clinical manifestations of patients with intraocular inflammation and positive QuantiFERON-TB gold in-tube test in a country nonendemic for tuberculosis. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(4):754-61.
17. Ng KK, Nisbet M, Damato EM, Sims JL. Presumed tuberculous uveitis in nonendemic country for tuberculosis: case series from a New Zealand tertiary uveitis clinic. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45(4):357-65.
18. Llorenç V, Benejam G, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Molins B, Alba C, et al. Antituberculous Treatment Itself Might Prevent Visual Impairment in

- Presumed Tuberculosis-Related Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(1):103-10.
19. Yakin M, Kesav N, Cheng SK, Caplash S, Gangaputra S, Sen HN. The Association between QuantiFERON-TB Gold Test and Clinical Manifestations of Uveitis in the United States. *Am J Ophthalmol.* 2021;230:181-7.
 20. Pathanapitoon K, Kunavisarut P, Sirirungsi W, Rothova A. Looking for Ocular Tuberculosis: Prevalence and Clinical Manifestations of Patients with Uveitis and Positive QuantiFERON®-TB Gold Test. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(6):819-26.
 21. Shakarchi F. Mode of presentations and management of presumed tuberculosis uveitis at a referral center. *IPMJ.* 2015;14(1):91-5.
 22. Fernández Zamora Y, Peixoto Finamor L, P Silva LM, Rodrigues DS, Casaroli-Marano RP, Muccioli C. Clinical features and management of presumed ocular tuberculosis: A long-term follow-up cohort study in a tertiary referral center in Brazil. *Eur J Ophthalmol.* 2021;11206721211044624. doi:10.1177/11206721211044624
 23. Agrawal R, Gunasekeran DV, Grant R, Agarwal A, Kon OM, Nguyen QD, et al; Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) Group. Clinical Features and Outcomes of Patients With Tubercular Uveitis Treated With Antitubercular Therapy in the Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1. *JAMA Ophthalmol.* 2017; 135(12):1318-27.
 24. Sheu SJ, Shyu JS, Chen LM, Chen YY, Chirn SC, Wang JS. Ocular manifestations of tuberculosis. *Ophthalmology.* 2001;108:1580–5.
 25. Ducommun MA, Eperon S, Khonkarly MB, Cavassini M, Guex-Crosier Y. Longterm close follow-up of chorioretinal lesions in presumed ocular tuberculosis. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(2):195-202.
 26. Jiang T, Zhang X, Zhou M, Jiang R, Chang Q. Prognosis of Ocular Tuberculosis Following Long-Term Antitubercular Therapy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2021;37(4):241-7.

27. Ang M, Hedayatfar A, Wong W, Chee SP. Duration of anti-tubercular therapy in uveitis associated with latent tuberculosis: a case-control study. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(3):332–6.
28. Agrawal R, Gupta B, Gonzalez-Lopez JJ, Rahman F, Phatak S, Triantafyllopoulou I, Addison PK, Westcott M, Pavesio CE. The role of anti-tubercular therapy in patients with presumed ocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23(1):40-6.
29. Bansal R, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Bambery P, Arora SK. Role of antitubercular therapy in uveitis with latent/manifest tuberculosis. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(5):772-9.