

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES INTRAOCULARES



Alfredo Adán Civera

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES INTRAOCULARES

AUTOR Y COORDINADOR

Alfredo Adán Civera

Director del Instituto de Oftalmología

Hospital Clinic de Barcelona

Profesor Titular de la Universidad de Barcelona

Mesa Redonda

88 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología

Barcelona, 2012

© 2012 Alfredo Adán Civera
Sociedad Española de Oftalmología

Realización y producción:
MAC LINE, S.L.

ISBN: 000-00-00000-00-0
Depósito Legal: M-00000-2012

Imprime:
INDUSTRIA GRÁFICA MAE, S.L.

Edita:
Sociedad Española de Oftalmología

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamo públicos.

CO-AUTORES

Miguel Cordero Coma

Médico Adjunto. Unidad de Uveítis. Hospital Universitario de León

David Díaz Valle

Jefe de Sección de la Unidad de Superficie e Inflamación Ocular del Hospital Clínico San Carlos. Madrid.
Profesor asociado de Oftalmología. Universidad Complutense. Madrid

Alejandro Fonollosa Calduch

Médico Adjunto. Unidad de Uveítis. Hospital Universitario de Cruces. Instituto Oftalmológico. Bilbao

Víctor Llorens Belles

Médico Especialista. Unidad de Uveítis. Hospital Clinic de Barcelona

Laura Pelegrín Colás

Médico Especialista. Unidad de Uveítis. Hospital Clinic de Barcelona

COLABORADORES

Pedro Arriola Villalobos

Facultativo Especialista de Área de Oftalmología. Unidad de Superficie e Inflamación Ocular del Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Joseba Iñaki Artaraz Beobide

Médico Adjunto. Profesor asociado de Oftalmología. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Unidad de Uveítis. Hospital Universitario de Cruces. Bilbao

José Manuel Benítez del Castillo Sánchez

Jefe de Sección de la Unidad de Superficie e Inflamación Ocular del Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Catedrático de Oftalmología. Universidad Complutense. Madrid

Carlos Cervera

Médico Especialista Senior. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clinic de Barcelona

Ricardo Cuiña Sardiña

Facultativo Especialista de Área de Oftalmología. Unidad de Superficie e Inflamación Ocular del Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Sara Elena García Vidal

Médico Interno Residente de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Consuelo López Abad

Facultativo Especialista de Área de Oftalmología. Unidad de Superficie e Inflamación Ocular del Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Profesor asociado de Oftalmología. Universidad Complutense. Madrid

Rosalía Méndez Fernández

Facultativo Especialista de Área de Oftalmología. Unidad de Superficie e Inflamación Ocular del Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Marina Mesquida Febrer

Médico Interno Residente de Oftalmología. Hospital Clínic. Barcelona

Amanda Rey Torrente

Médico Interno Residente de Oftalmología. Hospital Clínic. Barcelona

Raquel Salazar Méndez

Medico Interno Residente de Oftalmología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Alicia Valverde Mejías

Médico Interno Residente de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

ÍNDICE

PRÓLOGO	9
Capítulo 1 TÉCNICAS MICROBIÓLOGICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES INTRAOCULARES .. <i>Víctor Llorens Belles</i>	11
Capítulo 2 UVEÍTIS SIFILÍTICA	29
<i>Alejandro Fonollosa, Joseba Artaraz</i>	
Capítulo 3 TUBERCULOSIS	39
<i>Miguel Cordero Coma, Raquel Salazar Méndez</i>	
Capítulo 4 TOXOPLASMOSIS OCULAR	71
<i>Alfredo Adán Civera, Amanda Rey Torrente</i>	
Capítulo 5 UVEÍTIS HERPÉTICA	91
<i>David Díaz Valle, Rosalía Méndez Fernández, Pedro Arriola Villalobos, Sara Elena García Vidal, Consuelo López Abad, Ricardo Cuiña Sardiña, José Manuel Benítez del Castillo</i>	
Capítulo 6 ENDOFTALMITIS ENDÓGENAS FÚNGICAS Y BACTERIANAS	117
<i>Laura Pelegrín, Carlos Cervera, Marina Mesquida</i>	
Capítulo 7 TOXOCARIASIS	133
<i>Alicia Valverde Mejías, David Díaz Valle</i>	
Capítulo 8 BORRELIOSIS DE LYME	139
<i>Joseba Iñaki Artaraz Beobide, Alejandro Fonollosa Calduch</i>	
Capítulo 9 BRUCELOSIS OCULAR	145
<i>Marina Mesquida, Víctor Llorens Belles, Alfredo Adán</i>	

Capítulo 10	
MANIFESTACIONES INTRAOCULARES DE LAS INFECCIONES POR ARBOVIRUS	153
<i>Víctor Llorens Bellés</i>	
Capítulo 11	
MANIFESTACIONES INTRAOCULARES DE LAS RICKETTSIOSIS.....	157
<i>Víctor Llorens Bellés</i>	
Capítulo 12	
MANIFESTACIONES OCULARES DE LA INFECCIÓN POR BARTONELLA.....	161
<i>Marina Mesquida, Alfredo Adán</i>	

PRÓLOGO

La presente Mesa Redonda se centra en los avances en el diagnóstico y tratamiento que se han producido en los últimos años en las infecciones intraoculares origen endógeno dado que, en nuestra opinión, las infecciones intraoculares posquirúrgicas merecerían una monografía específica. El motivo de solicitar esta Mesa Redonda radica principalmente en el incremento de la incidencia de las infecciones intraoculares endógenas. Su reconocimiento clínico y el diagnóstico precoz son claves para instaurar el tratamiento adecuado y preservar la agudeza visual.

Varios son los motivos que justifican el incremento de las infecciones intraoculares endógenas: por una parte el aumento en los últimos años en nuestro país de población inmigrante proveniente de zonas endémicas de determinadas infecciones como puede ser la toxoplasmosis o la tuberculosis sin olvidar la alta incidencia de éstas en nuestro medio. Al mismo tiempo, ambos microorganismos tienen una predilección por tejidos intraoculares: el toxoplasma por la retina y la micobacteria tuberculosis por el epitelio pigmentado de la retina. Por otra parte el aumento de conductas de riesgo y el relajamiento en las medidas de prevención hace que infecciones como la sífilis ocular vuelva a ser una infección emergente especialmente en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. Los tratamientos inmunosupresores prolongados y agresivos en patología tanto neoplásica como hematológica, así como en pacientes trasplantados han mejorado la tasa de supervivencia de los pacientes pero han contribuido a la aparición de infecciones intraoculares tanto fúngicas como bacterianas. Infecciones muy prevalentes en nuestro medio como las debidas a los virus de grupo herpes, tanto en individuos inmunocompetentes como inmunodeprimidos, pueden ocasionar cuadros graves como el síndrome de Necrosis Retinana Aguda. Otras patologías infecciosas como la bartonelosis borreliosis, brucelosis, rickettsiosis o las producidas por arbovirus pueden también colonizar el globo ocular y su conocimiento y correcto diagnóstico será también clave para preservar la agudeza visual.

El abordaje multidisciplinar de los pacientes con infección intraocular principalmente con especialistas en enfermedades infecciosas y la aplicación de técnicas de diagnóstico microbiológico adecuado así como de biología molecular permiten establecer el diagnóstico etiológico a partir de pequeños volúmenes de fluidos intraoculares. A partir del diagnóstico el tratamiento antiinfeccioso puede ser en un gran porcentaje de los casos curativo con el uso de nuevos antibióticos, antivíricos así como la mejoría de las técnicas quirúrgicas intraoculares.

Quisiera agradecer a todos los colaboradores de esta monografía por su esfuerzo y dedicación a ella y también muy especialmente a los socios de la Sociedad Española de Oftalmología por la confianza que depositaron en nosotros para la realización de la presente Mesa Redonda. Esperamos que la presente monografía sobre avances en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones intraoculares sea práctica y al mismo tiempo sirva para actualizar el tema y que colme las expectativas de los subespecialistas, los oftalmólogos generales y también de los médicos residentes en formación.

Alfredo Adán Civera
Barcelona junio 2012

Capítulo 1

TÉCNICAS MICROBIOLÓGICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES INTRAOCULARES

Víctor Llorens Belles

INTRODUCCIÓN

La microbiología y parasitología clínicas son las ramas de la medicina que se encargan del estudio de los organismos vivos importantes para la salud humana, tanto desde el punto de vista infeccioso como terapéutico (vacunas, probióticos, antibióticos o resistencias a los mismos, por ejemplo). El oftalmólogo debe conocer los conceptos microbiológicos básicos para el diagnóstico y abordaje eficiente de la infección intraocular. La toma de muestras y la elección de las pruebas a realizar dependen directamente del oftalmólogo y la interpretación final de los resultados puede determinar una terapia acertada o, por el contrario, una actitud errónea, que puede abocar a una pérdida visual irreversible.

El oftalmólogo es el responsable final del paciente con infección intraocular y las pruebas microbiológicas pueden ayudar al diagnóstico, pero nunca sustituyen al diagnóstico clínico. Aunque es deseable mantener un contacto fluido con el microbiólogo o con el médico internista, no se debe dejar el diagnóstico o el tratamiento en manos de otro especialista en un intento de eludir responsabilidades. La infección intraocular es un proceso grave, que requiere decisiones rápidas y bien dirigidas, si el oftalmólogo cree no estar suficientemente capacitado para el manejo de estos pacientes, es preferible derivarlo a una unidad especializada en uveítis.

El ojo es un órgano que, microbiológicamente, podemos dividir en 2 porciones: una externa y una interna. La porción externa está constituida por los anejos y la superficie ocular (piel, conjuntiva y córnea), está colonizada naturalmente por flora saprofita y puede ser reservorio de patógenos oportunistas, como los estafilococos o el neumococo. Por otra parte, la porción interna es una estructura estéril, muy vascularizada, compartimentada y cavitada. En este capítulo hablaremos de la porción intraocular.

Los agentes infecciosos pueden atacar las estructuras intraoculares por cuatro vías diferentes:

- Directamente desde el exterior, lo que requiere de una solución de continuidad en las envolturas y es, por tanto, post-traumática, yatrogénica o por perforación espontánea.
- Diseminación desde un foco adyacente, generalmente una queratitis infecciosa, aunque puede ser una celulitis orbitaria, una sinusitis o una meningitis, por ejemplo. Es la forma menos frecuente.
- Diseminación hematogénica desde un foco distante. Muchas veces el foco primario es subclínico o irreconocible.
- Producción de auto-anticuerpos. Es lo que se suele llamar reacción meta-infecciosa y no es propiamente una infección. Se trata de anticuerpos contra antígenos de un agente infeccioso que, en personas predispuestas, reaccionan contra tejidos del propio hospedador. La inflamación puede aparecer mucho tiempo después de la infección que, incluso puede haber pasado desapercibida. Los síndromes clásicos descritos son la fiebre reumática y el síndrome de Reiter, aunque se sospecha que este mecanismo pueda estar en la base de muchos síndromes de tipo autoinmune.

El ojo dispone de mecanismos propios para luchar contra la agresión por un agente extraño y contra la reacción inflamatoria que puede desencadenar. Dispone de tres barreras naturales que, clásicamente, se han denominado barrera hemato-retiniana externa, barrera hemato-retiniana interna y barrera hemato-acuosa. Estas «barreras» aíslan y protegen la retina que, en último término, es el tejido funcional. Este sistema se acompaña de zonas de «privilegio inmunológico» que, en condiciones normales, toleran an-

tígenos extraños para que no desencadenen respuesta inflamatoria y daño estructural.

Como hemos visto, el ojo es un órgano casi perfecto, en lo que a infecciones se refiere. No obstante, el gran aporte sanguíneo a través de la coroides, la necesidad de transparencia para su correcto funcionamiento y el propio «inmunoprivilegio» lo hacen, paradójicamente vulnerable. En el capítulo que presentamos vamos a intentar desarrollar las técnicas microbiológicas de que disponemos para optimizar el correcto diagnóstico de la infección intraocular.

MUESTRAS CLÍNICAS

El oftalmólogo debe conocer la toma de muestras más apropiadas en cada caso para un óptimo rendimiento diagnóstico. El tipo de muestra, la cantidad y la técnica son los aspectos más importantes.

Humor acuoso

Técnica. Paracentesis de la cámara anterior

Se obtiene por punción de cámara anterior. Puede obtenerse en la propia consulta bajo la lámpara de hendidura.

Tras desinfección de la superficie con povidona yodada al 5% durante 5 minutos, se empapa una hemosteta con lidocaína al 2% y se aplica sobre el limbo temporal durante 2 minutos ejerciendo una ligera presión. Seguidamente, se realiza la punción con una aguja de insulina en la córnea limbar temporal hasta llegar a cámara anterior, paralelo al iris. Se pueden aspirar entre 100 y 250 microlitros de humor acuoso (dependiendo de la amplitud de la cámara anterior). Se coloca un tapón de goma estéril en la jeringa, se rotula adecuadamente y se envía rápidamente al laboratorio.

Las complicaciones derivadas de esta técnica son excepcionales, siendo quizás la más frecuente la catarata por punción accidental del cristalino. La infección o el Seidel persistente son muy raros. No obstante, ante un paciente poco colaborador es preferible realizarlo en quirófano bajo sedación.

Indicaciones

Uveítis herpéticas. Las uveítis anteriores herpéticas generalmente se diagnostican por criterios

clínicos aunque, en casos dudosos, puede confirmarse mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para grupo herpes a partir de humor acuoso. Las uveítis anteriores crónicas/recurrentes por CMV o virus de la rubeola (clásicamente, algunas formas de iridociclitis heterocrómica de Fuchs y síndrome de Posner-Schlossman) requieren confirmación microbiológica por PCR o serología en humor acuoso.

Las uveítis posteriores herpéticas: síndrome de necrosis retiniana aguda (SNRA), necrosis retiniana externa progresiva (PORN), retinitis por CMV, retinitis herpéticas no necrotizantes y uveítis por reconstitución inmunitaria, aunque suelen diagnosticarse clínicamente, es aconsejable confirmar la etiología por PCR en humor acuoso, pues esto puede tener implicaciones terapéuticas. La sensibilidad de la PCR para grupo herpes en humor acuoso se estima superior al 90% con casi un 100% de especificidad (1). La cantidad mínima para un buen rendimiento son 100 microlitros de humor acuoso.

Endoftalmitis. Cultivo aerobio/anaerobio y PCR para eubacterias o panfúngico en casos de endoftalmitis, especialmente difusas o anteriores (tras queratoplastia, facoemulsificación o cirugía filtrante). En estos casos siempre es recomendable obtener 200 microlitros, realizar cultivo en caldo de enriquecimiento para bacterias aerobias/anaerobias y hongos con 100 microlitros y PCR para eubacterias y/o panfúngico con los 100 microlitros restantes. En las endoftalmitis crónicas debe especificarse la investigación de propionibacterias. El rendimiento del humor acuoso en estos casos es variable, pero mucho menor que el del humor vítreo, especialmente en endoftalmitis crónicas y fúngicas (2).

Varios estudios han demostrado tan solo un 25,7 a 29% de positividad del cultivo de humor acuoso en endoftalmitis. Pero es importante señalar que en un 4,2 a 7% de los casos de endoftalmitis en los que se analizaron simultáneamente humor acuoso y vítreo, sólo el primero resultó positivo, especialmente para pseudomonas (3-6).

Toxoplasma. En caso de retinocoroiditis toxoplásmica atípica, puede confirmarse el diagnóstico mediante determinación de anticuerpos anti-toxoplasma en humor acuoso con respecto a los del suero (Coeficiente de Goldmann-Witmer). La determinación de la producción de Ac locales respecto al suero puede también extrapolarse a otras infecciones.

Síndromes de mascarada. Ante la sospecha de linfoma intraocular puede resultar orientativa la determinación en humor acuoso de IL-10 o IL10/IL-6,

ya que en las uveítis por linfoma intraocular (clásicamente dentro de los síndromes de mascarada) los niveles de IL-10 suelen ser mayores y los de IL-6 menores que en los otros tipos de uveítis.

Humor vítreo

Técnicas. Punción-aspiración y vitrectomía

El humor vítreo puede obtenerse para microbiología mediante 3 técnicas básicas:

Aspiración con aguja vía pars plana. Es la técnica más sencilla, aunque también la más arriesgada. Tras la anestesia tópica de la superficie ocular con colirio de lidocaína al 2% y desinfección con povidona yodada al 5% durante 5 minutos, aplicamos una hemosteta empapada con lidocaína al 2% sobre la pars plana súpero-temporal durante 2 minutos. Seguidamente, introducimos la aguja de 27G por pars plana en dirección al centro del globo ocular y aspiramos lentamente hasta obtener entre 250 y 500 microlitros como máximo. En caso de no obtener vítreo tras un primer intento es preferible no insistir. Extraemos la aguja lentamente al tiempo que presionamos suavemente sobre la zona de punción con una hemosteta. Tras taponar la jeringa con tapón estéril de goma, se envía rápidamente a microbiología. También puede inocularse la mitad de la muestra directamente en un frasco de hemocultivo pediátrico y enviarse el resto para examen microscópico y cultivos adicionales o PCR si es necesario. Las principales complicaciones de esta técnica son el desprendimiento de retina, la catarata por punción accidental del cristalino, la infección y la tracción vítreo-macular. En manos experimentadas, es una técnica muy segura.

Biopsia con vitreotomo en seco y vítreo diluido tras vitrectomía (cassette de vitrectomía). Son técnicas complementarias, ya que la primera puede realizarse al inicio de la vitrectomía cambiando la infusión de líquido por aire y aspirando con una jeringa conectada al vitreotomo. Pueden obtenerse entre 1 y 2 ml, seguidamente se desconecta la jeringa, se conecta la aspiración convencional y se abre la infusión de suero, procediendo como en una vitrectomía normal. Al final de la cirugía, se recoge el cassette de vitrectomía, se tapona con tapón de goma estéril y se manda al laboratorio sin más manipulación. La jeringa con vítreo «seco» y el cassette pueden procesarse de forma complementaria. De la jeringa se inyecta la mitad en un frasco

de hemocultivo pediátrico y se envía el resto para microscopía, cultivo convencional y PCR. El cassette se procesará en el laboratorio como la muestra «seca» tras centrifugación. Las complicaciones que pueden suceder son las propias de la vitrectomía convencional.

La tasa de positividad del cultivo de humor vítreo se ha descrito en torno a un 53,4-56% en endoftalmitis, casi el doble que en acuoso y además se obtienen un mayor número de unidades formadoras de colonias (UFC). No existen grandes diferencias respecto a la obtención de la muestra por vitrectomía o por aspiración con aguja a través de la pars plana, lo que si se ha descrito es un 8,9% de casos de endoftalmitis donde tan sólo el cultivo del cassette de vitrectomía ha sido positivo, a diferencia de la muestra de vítreo «seco». Este último fenómeno puede explicarse por los lóculos y tabicaciones que se producen en algunas formas de infección intraocular (3-7).

Indicaciones

La principal indicación del estudio microbiológico del humor vítreo es la endoftalmitis, especialmente, difusa o posterior. Aunque la punción-aspiración solía reservarse para casos incipientes con agudeza visual relativamente preservada, las modernas técnicas de vitrectomía permiten obtener un mayor volumen de muestra con mayor seguridad y, además, tienen un efecto terapéutico añadido. Por tanto, la punción-aspiración ha quedado relegada hoy día a estudios de



Fig. 1: Vitreotomo portátil, permite tomar muestras de vítreo en un quirófano de urgencias.

PCR en algunas uveítis o cuando no se pueda realizar la vitrectomía.

La sensibilidad del cultivo convencional en endoftalmitis agudas es cercana al 70%, aunque disminuye notablemente en crónicas y fúngicas. Las técnicas de PCR han obtenido buenos resultados en algunos estudios sobre endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedad de Whipple, uveítis asociadas a tuberculosis y otras etiologías (8-11). El estudio citológico del vítreo «seco» por vitrectomía es imprescindible en la mayoría de síndromes de mascarada con sospecha de linfoma intraocular con una sensibilidad cercana al 50% en patólogos experimentados tras un primer intento.

Líquido subretiniano, retina y coroides

Técnicas. Aspirado subretiniano y biopsia

Son técnicas que conllevan un riesgo de desprendimiento de retina, pérdida visual o incluso pérdida del globo ocular elevado. Por tanto, la obtención de estas muestras debe reservarse para aquellos procesos que progresan a pesar del tratamiento empírico y en los que se compromete la supervivencia del órgano o del propio paciente y en los que otras técnicas diagnósticas han fracasado.

La aspiración subretiniana se lleva a cabo tras vitrectomía, retinotomía puntual sobre la lesión y aspiración con una cánula conectada a una jeringa externa. Tras haber obtenido la muestra, la retinotomía se sellará con endoláser o diatermia y, en algunos casos, es conveniente el taponamiento con gas.

La biopsia retiniana o corio-retiniana puede obtenerse ab interno o ab externo, siendo la primera técnica la más utilizada por ser la más segura. Tras la vitrectomía, se delimita la zona a biopsiar con endoláser o diatermia, se recorta la lesión con tijeras quirúrgicas y se extrae la pieza mediante aspiración con cánula o pinzas a través de la esclerotomía.

Las muestras deben mantenerse en fresco en un tubo estéril al que se puede añadir una pequeña cantidad de suero fisiológico y se remite, refrigerado, rápidamente al laboratorio de microbiología.

Indicaciones

Como se ha comentado anteriormente, estas técnicas solo son aceptables en procesos graves en los que otras técnicas diagnósticas han fracasado.

El absceso subretiniano debido a hongos filamentosos, nocardias o micobacterias, así como la sospecha de un proceso linfoproliferativo son las dos indicaciones más frecuentes. Si la cantidad de muestra es suficiente, debe procesarse para el estudio microscópico, cultivo y PCR de bacterias, micobacterias y hongos. Debe notificarse al laboratorio de microbiología la investigación específica de nocardia.

Otras muestras de interés

En determinadas infecciones intraoculares puede ser muy útil el procesamiento microbiológico de muestras extraoculares, ya que pueden conducirnos a un diagnóstico indirecto. Por ejemplo, en las endoftalmitis endógenas no debemos olvidar realizar hemocultivos. Si existen signos o síntomas de afectación neurológica será necesario obtener líquido cefalorraquídeo, si existe sospecha de infección urinaria realizaremos un urocultivo, si existen drenajes post-quirúrgicos, obtendremos muestra del débito, etc.

EXAMEN MICROSCÓPICO

El examen microscópico de las muestras intraoculares permite un diagnóstico de aproximación rápido (unos 30 minutos), aunque su rendimiento es bajo. Para observar microorganismos en una muestra clínica, ésta debe contener entre $10^{(5)}$ y $10^{(6)}$ microorganismos por mililitro. Por tanto, dada la escasez de muestra y el bajo inóculo de la mayoría de infecciones intraoculares, la sensibilidad suele ser baja. Quizás la indicación más clara del examen microscópico sean las endoftalmitis agudas. La preparación debe hacerse siempre a partir de la porción más purulenta de la muestra y debe extenderse poco si es poco densa. El examen microscópico puede hacerse con tinción diferencial (Gram, Ziehl-Neelsen, Giemsa), simple (Azul de metileno) o en fresco (hongos), según la sospecha clínica.

Aunque el examen microscópico debe realizarse solo si hay suficiente muestra y no de forma urgente, por su bajo valor predictivo negativo, no debemos olvidar su alto valor predictivo positivo, aunque éste raramente determine el tratamiento empírico a instaurar (7,12,13).

Técnicas bacteriológicas

Gram

Basado en la propiedad de retener el violeta cristal de algunas bacterias al someterlas a la acción del alcohol-acetona debido a los péptido-glicanos de su pared. Permite discriminar las bacterias por su morfología (cocos, bacilos, coco-bacilos), su disposición (parejas o diplococos, racimos o tétradas, cadenas, empalizadas o letras chinas, ramificaciones) y su afinidad tintorial (Grampositivos, gramnegativos, gramvariables).

Kinyoun

Es una tinción basada en la débil ácido-alcohol-resistencia de algunos Actinomycetos aerobios como las nocardias o *Rhodococcus equi*.

Ziehl-Neelsen y auramina

La capacidad de las micobacterias y de algunos parásitos (*Cryptosporidium* spp. y microsporidios) de resistir la acción del ácido les permiten retener la fucsina con la que se tiñen sus paredes ricas en ácidos micólicos, a diferencia del resto de bacterias. La técnica de auramina permite incrementar la sensibilidad de la tinción, ya que se trata de un colorante fluorescente, por lo que pueden detectarse micobacterias bajo un objetivo de menor aumento (50x), rastreando mayor cantidad de muestra con el microscopio de fluorescencia.

Técnicas micológicas

Fresco y KOH

Es posible observar levaduras o hifas directamente, colocando la muestra entre un portaobjetos y un cubreobjetos. Los hongos filamentosos tienden a formar grumos junto con los restos celulares inflamatorios que pueden disgregarse tratando previamente la muestra con una gota de potasa al 10%-20%, aunque esto no suele ser necesario en muestras intraoculares, si resulta útil, por ejemplo, en muestras corneales. La observación de pseudohifas es característico de *C. albicans*, mientras el aspecto de las hifas (tabicación, pigmentación) y el aspecto de los elementos de fructificación, si existen, nos pueden orientar hacia un género u otro de hongo filamentosos.

Blanco de calcoflúor

Es una tinción fluorescente que tiñe la quitina de las paredes fúngicas selectivamente, aumentando la sensibilidad microscópica. Precisa de microscopía de fluorescencia especial.

Técnicas parasitológicas

Giemsa

Dada la afinidad de este colorante por el ADN y, especialmente los puentes de adenina-timina, podemos observar células, parásitos y bacterias intracelulares en muestras biológicas. En general, estaría indicado en humor vítreo o aspirado subretiniano de casos atípicos de toxoplasmosis, toxocariasis, cisticercosis u otra parasitosis no filiada.

Plata (Whartin-Starry)

Es capaz de poner de manifiesto microorganismos no visibles con técnicas convencionales, como *Treponema* spp. o *Bartonella* spp. No se utiliza en la práctica clínica habitual.

CULTIVO

El cultivo sigue siendo el *gold standard* en el diagnóstico de cualquier proceso infeccioso. Los es-

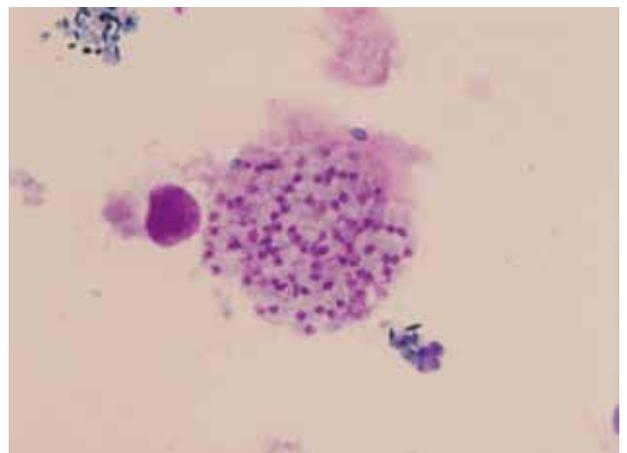


Fig. 2: Giemsa a 100x. Taquizoítos de *T. gondii* en el aspirado subretiniano de un paciente con corio-retinitis toxoplásmica atípica complicada con desprendimiento de retina.

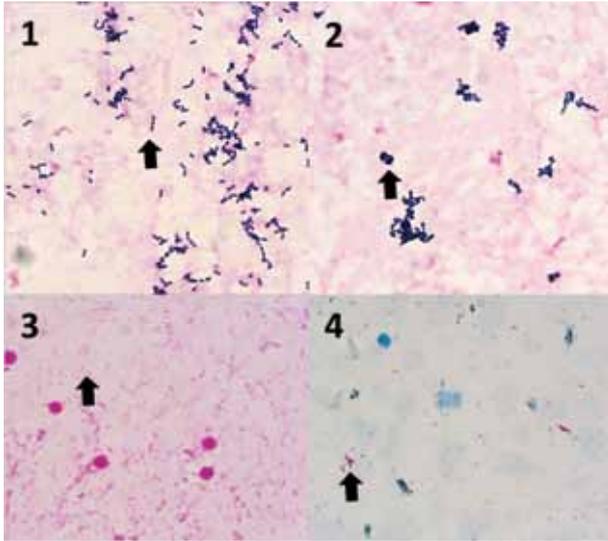


Fig. 3: Tinción de Gram a 100x (1-3): estreptococos (1), estafilococos (2) y bacilos gramnegativos (3). Tinción de Ziehl-Neelsen a 100x, bacilos ácido-alcohol resistentes (4).

pecímenes intraoculares, como ya se ha comentado anteriormente, suelen ser escasos y con bajo inóculo y, muchas veces, ya se ha iniciado antibiotico-

terapia empírica cuando se obtiene la muestra. Todos estos factores limitan sustancialmente cualquier examen microbiológico y especialmente el cultivo. No obstante, estos factores limitantes pueden mejorarse con ciertas técnicas de cultivo como veremos a continuación. El aislamiento microbiológico facilita notablemente la detección de resistencias microbianas a los antibióticos mediante técnicas de antibiograma, permite el tipado de las cepas con fines epidemiológicos o clínicos y además, podemos monitorizar el tratamiento con cultivos seriados semicuantitativos.

Además de los medios de cultivo, las condiciones de incubación son críticas para optimizar el resultado. Así la mayoría de patógenos intraoculares son bacterias aerobias, que crecen a 37°C, en atmósfera húmeda con un 10% de CO₂. En cambio los hongos prefieren una temperatura de 30°C, en aire ambiente y húmedo. No obstante, la infección por anaerobios debe tenerse en cuenta en endofalmitis post-traumáticas o post-quirúrgicas crónicas. Aunque *P. acnes* crece preferentemente en anaerobiosis, es aerobio facultativo, aunque de crecimiento lento.

Por todo lo expuesto anteriormente, siempre es deseable realizar el cultivo de las muestras intraocu-

TABLA 1. AFINIDAD TINTORIAL, MORFOLOGÍA BACTERIANA Y EL TRATAMIENTO GUIADO POR EL EXAMEN MICROSCÓPICO

	Forma	Disposición	Gram	Ziehl-Neelsen	Tratamiento (1)
Estafilococos	Coco	Racimos Tétradas	+	-	Vancomicina
Estreptococos	Coco-bacilo Coco	Cadenas Parejas	+	-	Vancomicina
Enterobacterias/ Pseudomonas	Bacilo	Disperso	-	-	Ceftacidima
Neiserias	Coco	Parejas	-	-	Ceftriaxona
Acinetobacter	Coco-bacilo	Disperso	-	-	Imipenem
Haemophilus	Coco-bacilo	Disperso	-	-	Ceftriaxona
Bacillus / Clostridium	Bacilo	Disperso	+	-	Vancomicina
Propionibacterias	Bacilo	Ramificado Grumos	+	-	Azitromicina
Nocardias	Bacilo	Ramificado	+	v	Cotrimoxazol
Micobacterias	Bacilo	Grumos Disperso	v	+	ATT
Levaduras	Levadura	Disperso	+	-	Fluconazol
Hongos filamentosos	Hifas	Fragmentos	v	-	Fluconazol

(1) Se debe haber instaurado un tratamiento de amplio espectro empírico intravítreo y sistémico de urgencia (generalmente vancomicina y ceftacidima). El examen microscópico positivo puede orientar el tratamiento antibiótico de continuación. ATT, tratamiento tuberculostático cuádruple. v, variable.

lares, optimizando las técnicas, si se sospechan causas bacterianas o fúngicas.

Caldos o medios líquidos

Son medios líquidos enriquecidos y, en general, no selectivos ni diferenciales. La sensibilidad en medios líquidos es mayor que en los sólidos pues las bacterias prefieren altas tasas de humedad para su crecimiento. Existen caldos prerreducidos, como el tioglicolato, que permiten el aislamiento de bacterias y hongos (aerobios estrictos) en superficie, donde la presión parcial de oxígeno es mayor, microorganismos microaerófilos, que crecen inmediatamente por debajo de la superficie y anaerobios, que crecen en el fondo del tubo, donde casi no hay oxígeno.

Los medios líquidos, no obstante, presentan varios inconvenientes. La positividad se detecta por turbidez macroscópica del medio, por lo que no es posible ver la morfología de las colonias si no se resiembran en medio sólido. Además, en infecciones polimicrobianas, no se puede semi-cuantificar la proporción entre diferentes microorganismos ya que todos crecen exponencialmente en el medio. Por otra parte, la contaminación es más fácil que en las placas de agar, ya que pequeños inóculos contaminantes son capaces de crecer muy rápido.

Por tanto, los caldos están especialmente recomendados en muestras escasas, en las que se prevé bajo inóculo bacteriano e infección monomicrobiana, es decir, son de elección en las muestras intraoculares, aunque, si es posible, se asociarán también medios sólidos.

Medios sólidos o agares

Se suelen presentar en placas de Petri o inclinados en tubos. Pueden ser no selectivos, como el agar sangre, si permiten el crecimiento de cualquier bacteria u hongo; Selectivos, si seleccionan el crecimiento de determinados microorganismos, como el agar Sabouraud, que mediante un pH ácido y alta concentración de glucosa favorece el crecimiento de hongos e inhibe el de bacterias; Diferenciales, si permiten distinguir entre distintos tipos de microorganismos, como el agar CLED (cisteína-lactosa electrolito deficiente) o selectivos y diferenciales, como el agar McConkey, que inhibe el crecimiento de los grampositivos mediante sales biliares y violeta cristal y, además, permite diferenciar los bacilos gramnegativos

que fermentan la lactosa (color rosa) de los que no lo hacen (amarillos) mediante un indicador como el rojo neutro.

Los medios más indicados en las infecciones intraoculares son los medios no selectivos ni diferenciales y, a ser posible enriquecidos para microorganismos fastidiosos (como el agar chocolate). Si existiera sospecha de infección fúngica o por anaerobios pueden añadirse un agar Sabouraud o un agar sangre lacada, respectivamente, aunque posiblemente sería más rentable inocular un caldo tioglicolato si la muestra es escasa. El agar chocolate ha demostrado la misma sensibilidad que el caldo tioglicolato en el diagnóstico de endoftalmítis. La sensibilidad del cultivo convencional en endoftalmítis varía entre un 32% y un 72%, dependiendo del país donde se reporte (3,6,7,12-15).

Medios automatizados y semiautomatizados

Son medios comerciales enriquecidos dentro de un frasco especial hermético con tapón de goma. El frasco contiene el caldo de cultivo, la atmósfera idónea de incubación y, generalmente, alguna sustancia como resina o carbón activado que actúan como quelantes de las sustancias tóxicas o antibióticas que pueda contener la muestra y podrían inhibir el crecimiento microbiano. Los frascos se incuban en estufas especiales en agitación continua, lo que favorece el crecimiento. Si el cultivo es positivo, la base del frasco contiene una membrana que lo detecta y esto aparece reflejado en un monitor computerizado.

Los principales problemas de estos medios son la tecnología que requieren y la posibilidad de falsos



Fig. 4: Medio semiautomatizado en frasco. La presentación pediátrica, diseñada para cultivar muestras escasas de sangre, es idónea para el cultivo de muestras intraoculares.

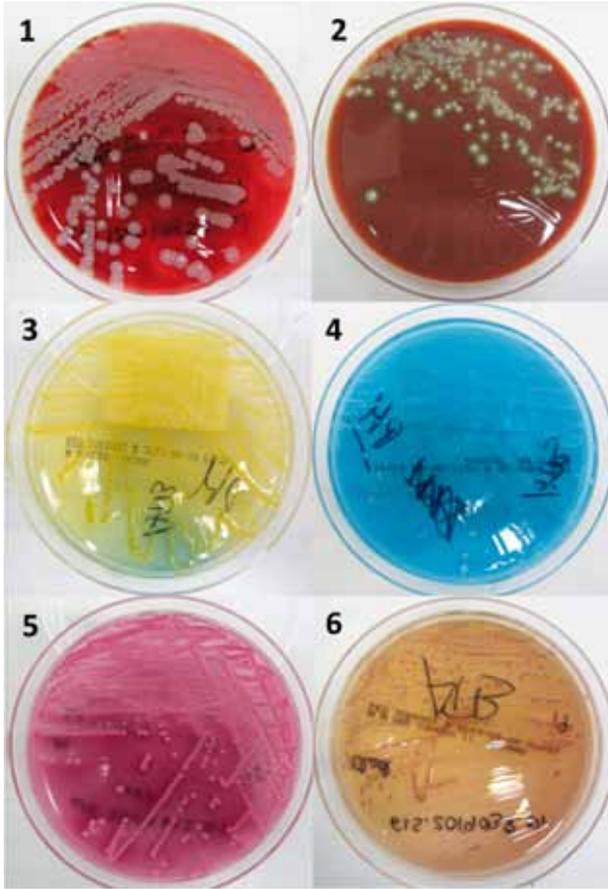


Fig. 5: Medios de cultivo sólidos o agares. Simples (1 y 2), diferencial no selectivo (3 y 4), diferencial selectivo (5 y 6). *Staphylococcus aureus* en agar sangre, hemólisis completa alrededor de las colonias (1). *Pneumococo* en agar chocolate (2). *Escherichia coli* en agar CLED (Lactosa positivo, amarillo) (3) y *Proteus vulgaris* en CLED (Lactosa negativo, azul) (4). *E. coli* en agar McConkey (Lactosa positivo, rosa) y *P. vulgaris* en McConkey (Lactosa negativo, amarillo).

positivos por contaminación. No obstante, las características de estos medios los hacen más rápidos y sensibles que los convencionales en muestras escasas, con poco inóculo, monomicrobianas o con tratamientos previos, como es el caso de los hemocultivos o los líquidos intraoculares. En estudios comparativos, los medios automatizados en frasco pueden conseguir aumentar la sensibilidad en un 28,4% respecto al cultivo convencional en endoftalmitis (16,17).

Identificación y tipificación microbiológicas

Tras el aislamiento microbiológico, es necesario identificar el género y la especie del microorganismo

aislado. La identificación de género suele ser sencilla y posible incluso en el cultivo primario. En cambio, la identificación a nivel de especie es más compleja y requiere de baterías bioquímicas específicas o técnicas de biología molecular. La identificación de especie tiene importantes implicaciones epidemiológicas y clínicas, ya que determinadas especies tienen resistencias antibióticas primarias o patrones de sensibilidad predecibles. Por ejemplo, *C. krusei* y *C. glabrata*, a diferencia de *C. albicans*, suelen ser resistentes al fluconazol e itraconazol y las tres son indistinguibles en agar sabouraud.

Por otra parte, el tipado de las cepas puede realizarse por diversas técnicas como el serotipado, el análisis de fragmentos de restricción o el análisis de secuencias genéticas multilocus, entre otras. Estas técnicas sirven para conocer la clonalidad (similitud) de varios microorganismos aislados de la misma especie y tiene implicaciones epidemiológicas muy importantes como, por ejemplo, los brotes epidémicos o el desarrollo de vacunas.

Antibiograma

Permiten conocer la sensibilidad in vitro de un microorganismo a diferentes antibióticos. Una cantidad estandarizada de inóculo se siembra en un medio que simula el suero humano. Se emplean, básicamente, dos técnicas:

La difusión en agar sólido con discos o tiras impregnados de antibiótico. Tras un tiempo de incubación, se mide el halo de inhibición alrededor del disco o la tira, que determina la sensibilidad de la cepa al antibiótico que ha difundido al medio. Las tiras impregnadas de cantidades decrecientes de antibiótico permiten determinar la concentración inhibitoria mínima (CMI).

La dilución (macro o microdilución) que puede ser en agar o caldo con concentraciones decrecientes de antibiótico. En este caso, se observa que concentración de antibiótico inhibe el crecimiento de un 50% de microorganismos (Concentración inhibitoria mínima 50 o CMI₅₀) o de un 90% de los mismos (CMI₉₀). La CMI es especialmente importante en infecciones de tejidos «santuario» como el ojo, donde pueden ser necesarias concentraciones de antibiótico superiores a la estándar para erradicar el microorganismo causal. En este sentido se puede calcular el cociente inhibitorio (CI) según la fórmula $CI = [atb] / CMI_{90}$. En los últimos años se ha venido constatando un aumento alarmante de las resistencias a quinolonas en todo el

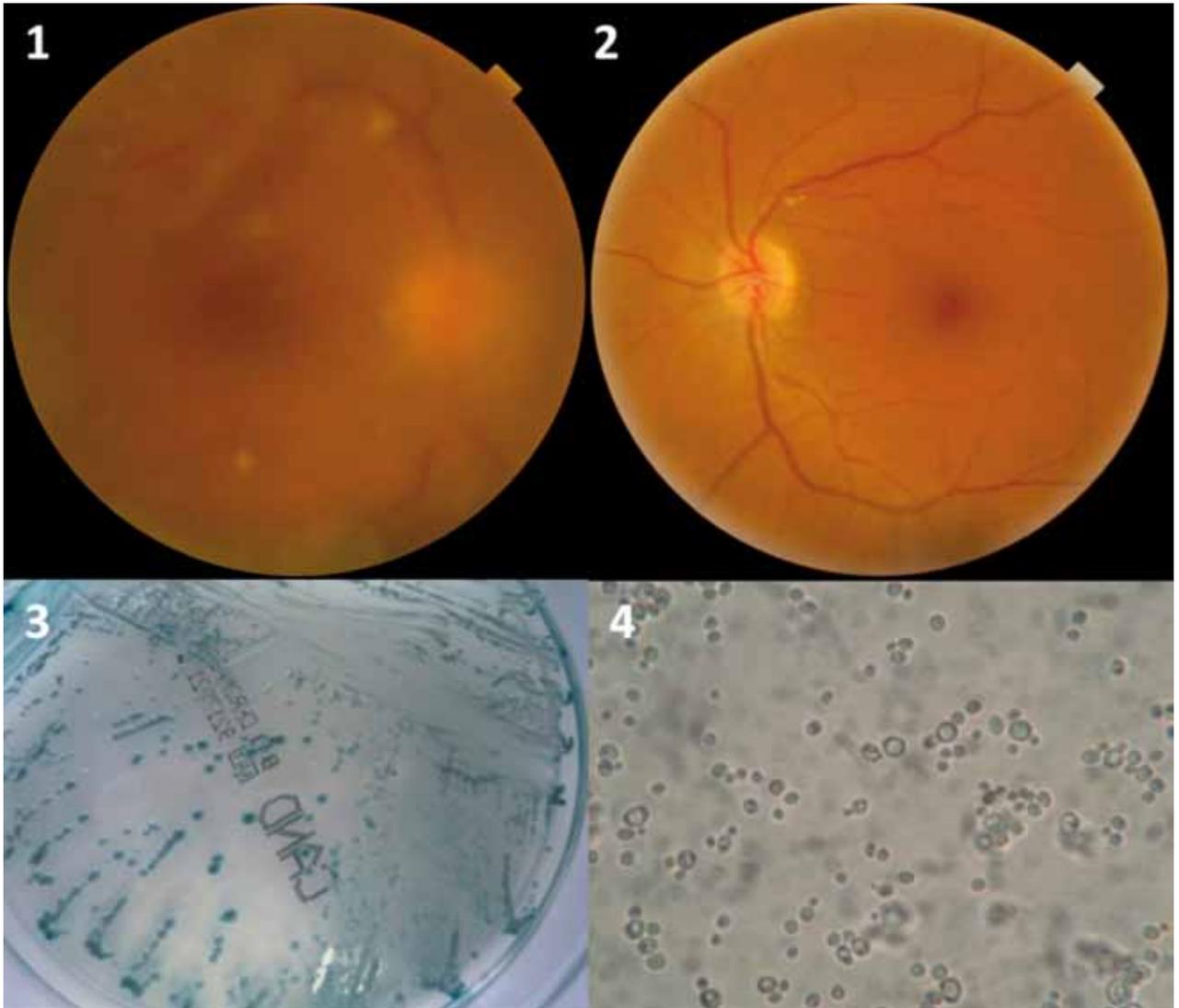


Fig. 6: Endoftalmítis endógena en paciente VIH positivo. Retinografía de ojo derecho con vitreítis 2+ y aparentes «bolas de nieve» (1) y ojo izquierdo con pequeño infiltrado blanquecino en arcada temporal superior proximal (2). El cultivo de vítreo tras vitrectomía en agar cromógeno muestra colonias compatibles con *Candida albicans/dubliniensis*. (3), la identificación definitiva demuestra *C. dubliniensis*. Examen en fresco de las levaduras aisladas (4).

mundo. En EEUU, desde un 72% en 1996 a un 36% en 2001 en los gramnegativos (18), mientras en India se ha constatado el aumento de resistencias a aminoglicósidos y cefalosporinas de última generación desde un 31,9% a un 44,5% en gramnegativos (15). No obstante, los estudios de sensibilidad in vitro en aislados de endoftalmítis han demostrado un 100% de cepas sensibles a la vancomicina entre los grampositivos y un 80% de los gramnegativos sensibles a la ceftazidima, que son los antibióticos que suelen emplearse de forma empírica (18).

Las técnicas de antibiograma deben ser interpretadas por un experto y no siempre se corresponden

con la sensibilidad in vivo, especialmente las que se utilizan para micobacterias y hongos filamentosos. En estos casos es preferible la detección, en paralelo, de resistencias por técnicas de biología molecular (19).

Cultivos en líneas celulares e inoculación animal

Los cultivos en líneas celulares deben realizarse para la detección de algunos microorganismos intracelulares, como clamidias, o de virus, que precisan de células para su replicación. Determinadas especies

TABLA 2. TIPOS DE MEDIO DE CULTIVO Y MICROORGANISMOS QUE SE PUEDEN AISLAR

Medios	Bacterias	Levaduras	Hongos filamentosos
Simples Sangre	Sí	Sí	Sí
De enriquecimiento Chocolate BHI	Sí (Haemophilus) Sí	Sí Sí	Sí Sí
Diferenciales CLED	Sí (Lactosa+/-)	Sí	Sí
Selectivos Sabouraud Regan-Lowe mod. Lowenstein-Jensen	No Nocardia Mycobacterias	Sí No No	Sí No No
Diferenciales-selectivos Mc Conkey CHROMAgar® candida	BGN (Lactosa+/-) No	No Varias spp.	No No

BHI, caldo de infusión corazón-cerebro; CLED, agar citrato y lactosa electrolito-deficiente; BGN, bacilo gramnegativo.

víricas tienen preferencia por determinadas líneas celulares en las que producen efectos citopáticos reconocibles. Es una técnica en desuso tras el desarrollo de las técnicas de biología molecular, posiblemente más sensibles y económicas.

Algunos microorganismos se han cultivado tradicionalmente en el animal de experimentación, como es el caso de *Treponema pallidum* (intratesticular en conejo) o *Mycobacterium leprae* (almohadilla plantar del armadillo de 7 rayas). La inoculación estandarizada en determinadas cepas animales también permite estudiar la virulencia de algunos microorganismos importantes para la oftalmología, como *Toxoplasma gondii*. Al igual que en los cultivos en células, el advenimiento de la biología molecular ha relegado estas técnicas a laboratorios no clínicos.

SEROLOGÍA Y TÉCNICAS INMUNOLÓGICAS

La serología forma parte del diagnóstico indirecto de muchas infecciones. Se fundamenta en el principio de la reacción de afinidad entre antígeno (Ag) y anticuerpo (Ac). Todos los microorganismos inducen una reacción inmunológica humoral frente a varios antígenos más o menos específicos. Los anticuerpos que se producen, en general, son del tipo IgM en la fase aguda de la infección y del tipo IgG durante la fase de convalecencia. A continuación describiremos brevemente las diferentes técnicas serológicas y su utilidad en oftalmología.

Serología convencional

Aglutinación

Las técnicas de aglutinación consisten en enfrentar el suero del paciente a un Ag específico. Si el paciente tiene Ac frente a ese Ag, la reacción se producirá, aparecerán agregados o grumos de Ac y Ag que serán visibles. En ocasiones los Ag o Ac anti-inmunoglobulina humana se unen previamente a partículas de látex, colorantes o hematíes para que la reacción, de producirse, se detecte con más precisión.

Las técnicas de aglutinación pueden hacerse en tubo de ensayo o en portaobjetos, pueden titularse diluyendo la muestra progresivamente y pueden realizarse con otras muestras diferentes al suero, como el humor acuoso.

En oftalmología, quizás las pruebas de aglutinación más utilizadas sean el RPR (Reagina Plasmática Rápida) y VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) para el diagnóstico no treponémico de la sífilis (20), pero existen otras muchas, como la prueba del rosa de bengala y la seroaglutinación en tubo para brucela.

Inmunofluorescencia

Existen dos técnicas principales: la inmunofluorescencia directa (IFD) que consiste en enfrentar Ac específicos marcados con sustancias fluorescentes con muestra clínica y la inmunofluorescencia indi-

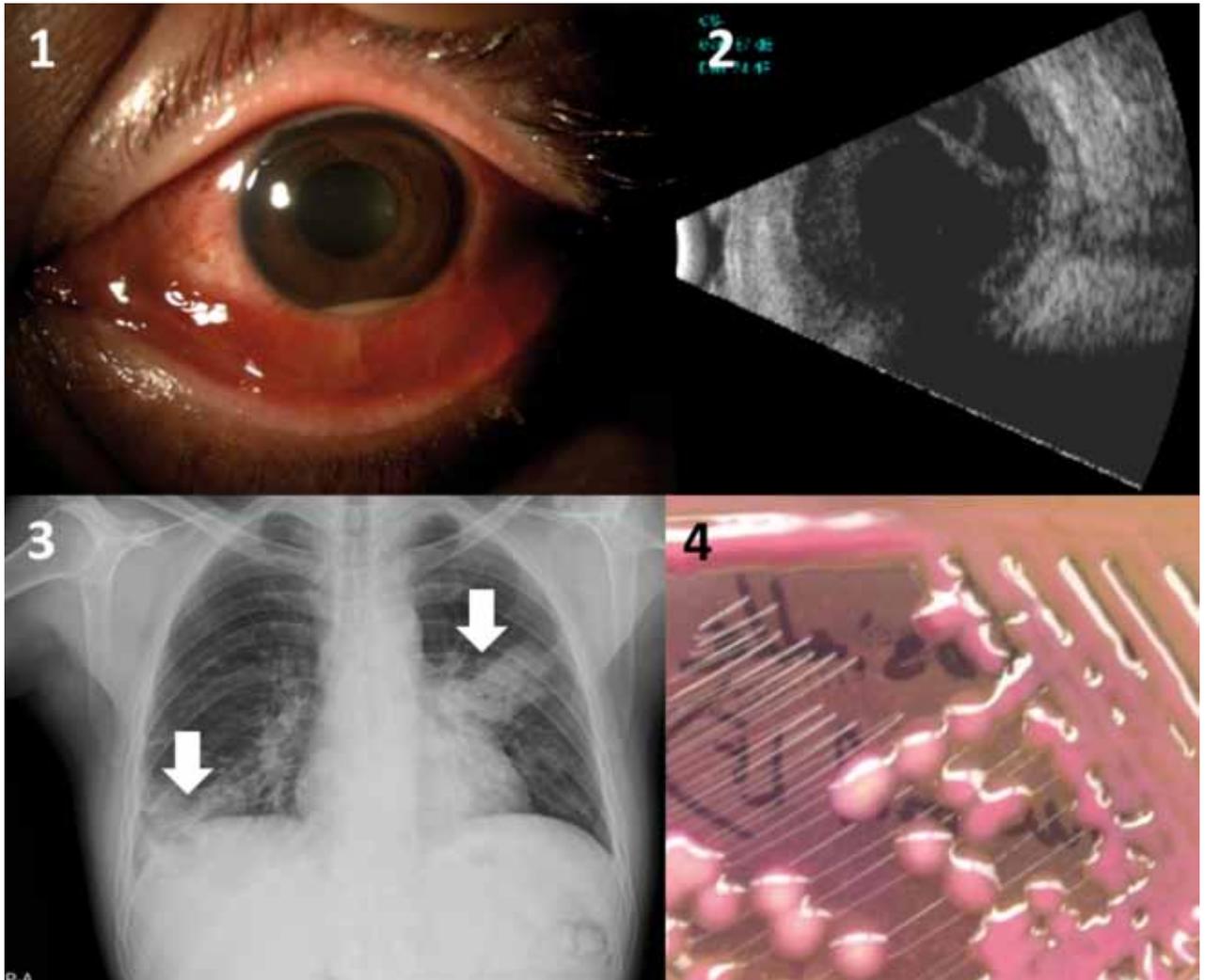


Fig. 7: Endoftalmitis endógena en paciente chino. Presentación con importante quemosis e hipopion en cámara anterior (1), la ecografía muestra engrosamiento coroideo, ecos hiperintensos y tabicación de la cavidad vítrea (2), la radiografía de tórax demuestra infiltrados lobares bilaterales (3). La ecografía hepática demuestra abscesos hepáticos. El aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* en agar Mc Conkey, fenotipo hiper mucoso (4) confirma el diagnóstico de síndrome invasivo con endoftalmitis endógena por *K. pneumoniae*.

recta (IFI) que consiste en enfrentar suero del paciente con Ag microbianos fijados a un portaobjetos y, posteriormente, añadir Ac anti-inmunoglobulina humana marcados con un fluoróforo. Si existe Ag en la IFD o Ac específicos en la IFI, detectaremos fluorescencia. La IFI es cuantificable y más sensible, ya que amplifica la fluorescencia al fijarse varios Ac marcados en un solo anticuerpo específico del paciente.

Buenos ejemplos de estas técnicas son el test de absorción del treponema o FTA-abs para el diagnóstico de la sífilis que es una técnica de IFI que enfrenta suero de un paciente contra *T. pallidum* fijado en un porta (20). Es de elección también para la confirma-

ción en laboratorio de la enfermedad por arañazo de gato.

EIA (Enzyme immunoassay)

La técnica más empleada hoy día es el ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Esta técnica consiste en enfrentar suero del paciente frente al Ag específico fijado en el fondo de un pocillo, posteriormente se añade un conjugado enzimático que se une a los Ac fijados. Al añadir un sustrato específico, se genera un producto de color más intenso a mayor cantidad de Ac en la muestra. Por tanto, es una

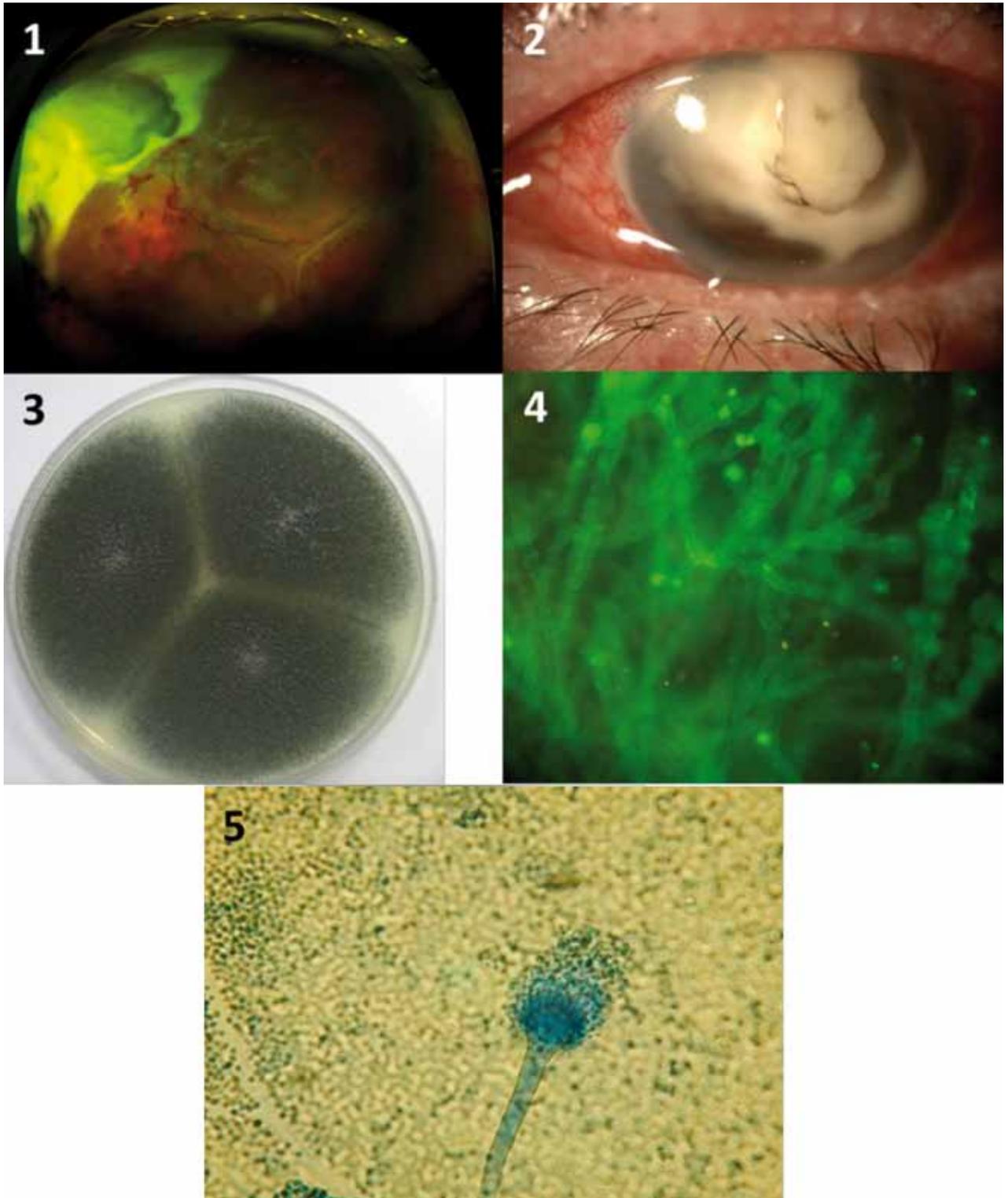


Fig. 8: Paciente en tratamiento esteroideo e inmunosupresor crónico por pénfeco cutáneo es remitido por inflamación incontrolable en ojo izquierdo. Absceso subretiniano (1), rápida evolución a endoftalmitis (2). Las muestras de vítreo permiten el aislamiento de *Aspergillus fumigatus* (3) y la observación de abundantes hifas en la microscopía de fluorescencia (4). Identificación de *Aspergillus* sp. por test del cello con azul de lactofenol, típicos conidióforos y múltiples conidias (5).

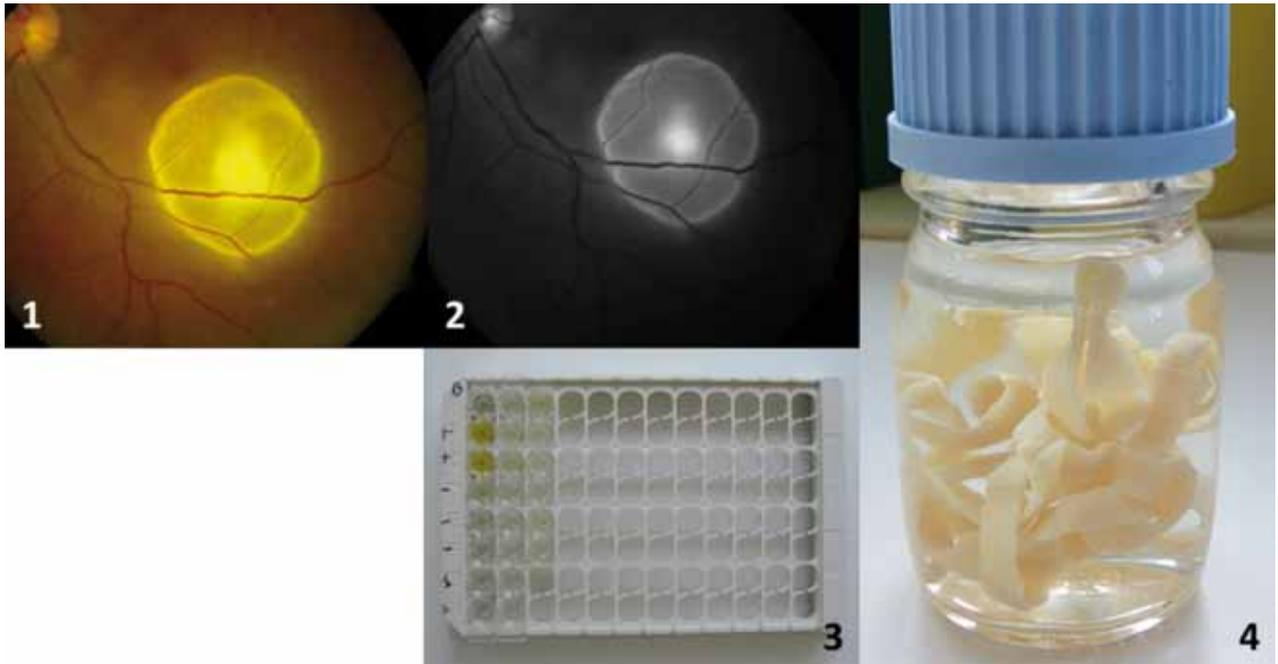


Fig. 9: Niño de 17 años con visión borrosa por ojo izquierdo. Retinografía (1) y angiofluoresceingrafía (2) que muestran la presencia de un gran quiste subretiniano con una zona interna hiperfluorescente (Scolex). La serología positiva para *Taenia solium* (3) confirma el diagnóstico de cisticercosis subretiniana. *Taenia solium*, forma adulta de las larvas cisticercos (4).

técnica muy sensible, específica y cuantificable por espectrofotometría, aunque las reacciones cruzadas entre especies afines son posibles. Permite cuantificar tanto las IgG como las IgM, si eliminamos previamente las IgG de la muestra por adsorción.

Es una técnica que se usa ampliamente en medicina para el diagnóstico de infecciones víricas, parasitarias y de bacterias de difícil cultivo. Se utilizan técnicas de ELISA para el screening de HIV, Virus del nilo occidental, *Toxoplasma gondii*, *Toxocara canis*, *Taenia solium*, *T. pallidum*, *Borrelia burgdorferi* y *Rickettsia conorii*, por ejemplo.

Coefficiente de Goldmann-Witmer

Es un coeficiente serológico que determina la producción local (intraocular) de Ac específicos. Se obtiene por EIA en humor acuoso o vítreo y, al mismo tiempo, en suero. Se determina el nivel de Ac específicos divididos por la IgG total en la muestra ocular y el resultado se divide a su vez por el nivel de Ac específicos dividido por el de IgG total en suero. Un coeficiente mayor o igual a 3 suele considerarse diagnóstico. Esta bastante influenciado por el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, que no debería ser superior a los 10 días (21). Generalmente

se ha usado en humor acuoso para el diagnóstico de las uveítis herpéticas (92% de casos positivos para VHS y 87,5% para VVZ) o por toxoplasma (92% positivos), aunque potencialmente podría ser aplicable al resto (1,22).

Western blot

Es una técnica en la que se enfrenta el suero del paciente a muchos Ag extraídos de un microorganismo y ordenados por peso molecular en una membrana de nitrocelulosa. Es capaz de detectar, por tanto, múltiples Ac específicos en un solo paso y es altamente específico. Suele utilizarse para la confirmación diagnóstica de infecciones con ELISA sensible pero poco específico como el VIH, el HTLV o *Borrelia burgdorferi*.

Detección de antígeno

Existen varias técnicas para la detección de Ag específicos, como el ELISA tipo sandwich, la aglutinación con Ac específicos en partículas de látex, etc. La aplicación en oftalmología es casi nula porque son técnicas dirigidas contra un solo microorganismo en una muestra relativamente grande y, por tanto,

las técnicas de biología molecular son mucho más útiles, aunque más costosas. Podría ser de utilidad la detección de galactomanano en muestras intraoculares con sospecha de infección fúngica, pero, hasta hoy, no ha sido validado.

Intradermorreacción

La intradermorreacción consiste en la inyección subepidérmica de una cantidad estandarizada de Ag más o menos específicos. Si el paciente está sensibilizado contra el patógeno responderá con un halo inflamatorio alrededor de la inyección que podemos cuantificar. Se explica por una reacción de hipersensibilidad retardada. Aunque históricamente se han descrito varios tests de intradermorreacción, los más utilizados en oftalmología son las intradermorreacciones de Fernández y de Mitsuda contra la lepromina (en países endémicos), la histoplasmina (en el síndrome de presunta histoplasmosis ocular y en la histoplasmosis) y la de Mantoux contra la tuberculina (PPD). En población inmunocompetente no vacunada, una induración de 15 mm a las 48-72 h es Mantoux positivo. Induraciones de 15 o más milímetros son muy sugestivas de tuberculosis latente asociada a una uveítis no filiada, crónica/recurrente, progresiva y clínicamente compatible.

Técnicas basadas en la producción de IFN gamma (IGRA)

Son técnicas relativamente nuevas que se basan en la capacidad de los linfocitos de un paciente de



Fig. 10: Intradermorreacción positiva a las 48 horas en un paciente con uveítis presuntamente asociada a tuberculosis.



Fig. 11: Test de Quantiferon-TB Gold® para el diagnóstico de tuberculosis. Blanco (tubo gris), para saber la producción basal de IFN- γ por los linfocitos del paciente. Problema (tubo rojo), donde se determina la producción de IFN- γ tras la estimulación con Ag específicos de *M. tuberculosis* y control positivo (tubo azul) que contiene un estimulador de la producción de IFN- γ , si no se produce, permite detectar inmunodepresión en el paciente.

producir gran cantidad de interferón gamma al ser estimulados con antígenos específicos, si el paciente estaba sensibilizado previamente contra ellos. El IFN-gamma se puede cuantificar por ELISA o ELISPOT, dependiendo del kit comercial. Actualmente han sido validadas y aprobadas para el diagnóstico de la tuberculosis (latente) en sustitución del PPD o si éste es negativo. Al igual que el PPD, pero no en sustitución del mismo, resultados positivos pueden ser muy sugerentes en determinadas uveítis (23,24).

MICROBIOLOGÍA MOLECULAR

Las técnicas diagnósticas por biología molecular se han implantado con fuerza desde hace años y resultan especialmente aplicables a la infección intraocular por su alta sensibilidad y especificidad, a pesar de la escasa muestra que podemos obtener y el escaso número de microorganismos. Los principales problemas son su coste y complejidad, las contaminaciones, los factores inhibidores, la imposibilidad de saber si el microorganismo es o no viable y el polimorfismo genético (2).

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Simple

Se basa en la capacidad de amplificación de secuencias génicas específicas mediante la acción de

la ADN polimerasa termoestable. Para amplificar una secuencia específica son necesarios pequeños fragmentos llamados cebadores o *primers* que indiquen el lugar donde tiene que iniciarse la síntesis. La mezcla de la muestra del paciente, nucleótidos para la síntesis, cebadores específicos y DNA polimerasa se somete a varios ciclos de altas temperaturas para la desnaturalización de las hebras de ADN seguidos de temperaturas inferiores en las que se produce la síntesis de cadenas complementarias. Los sucesivos ciclos dan lugar a la síntesis exponencial de miles o millones de copias de la secuencia específica, que posteriormente es detectada. Conceptualmente puede ser aplicada a cualquier microorganismo, aunque es especialmente útil para el diagnóstico de las uveítis herpéticas. Ha permitido constatar la etiología de las uveítis por *Tropheryma whippelii* (8) y su incorporación al diagnóstico de las endoftalmitis post-quirúrgicas a permitido incrementar la sensibilidad en un 20% respecto al cultivo convencional (9,25).

Anidada y semianidada (nPCR)

Esta técnica consiste en 2 PCR sucesivas. En la primera PCR se amplifica un fragmento más largo que contiene la secuencia que se amplificará en la segunda reacción. Es una técnica, por tanto, muy sensible que es capaz de detectar cantidades ínfimas de ADN. Su principal problema son los falsos positivos que puede ocasionar por contaminación, por lo que su validez clínica es relativa.

Un estudio con nPCR para *M. tuberculosis* IS 6110 en 22 pacientes con sospecha de uveítis tuberculosa y 38 controles obtuvo un 77,2% de positividad entre los casos y un 8,8% entre los controles (10). La nPCR es, por tanto, una herramienta útil en infecciones intraoculares muy paucibacilares que no pueden ser confirmadas por otras técnicas, como la tuberculosis.

Multiplex (mPCR)

Se trata de una técnica que amplifica varias secuencias génicas específicas a la vez y, por tanto, necesita de varios cebadores diferentes. Tiene la ventaja de poder detectar, por ejemplo, varios microorganismos o un microorganismo y sus resistencias en un solo paso, aunque a expensas de disminuir la sensibilidad por tener que adaptar las condiciones de la reacción a todas las secuencias amplificadas. Un estudio comparativo de PCR y cultivo convencional en endoftal-

mitis respecto a PCR multiplex (Eubacterias, *P. acnes* y panfúngica en una sola reacción), puso de manifiesto una concordancia absoluta con la PCR convencional y un incremento de la sensibilidad respecto al cultivo del 30% (26).

PCR de eubacteria y panfúngica (16S/18S rDNA PCR)

Es una técnica ideal para líquidos estériles, como los líquidos intraoculares, ya que permite conocer si hay bacterias u hongos en una muestra. Se consigue mediante la amplificación de la subunidad ribosómica 16S, común a todas las bacterias, o la subunidad 18S, común para todos los hongos (27). Si la reacción es positiva, puede conocerse el género o la especie del microorganismo mediante secuenciación y comparación en un banco genético. Un estudio comparativo de PCR para eubacterias frente a cultivo convencional en endoftalmitis mostró un 30% más de sensibilidad de la PCR respecto al cultivo (75,8% vs 46,5%) manteniendo igual especificidad (95%) (28). En otro estudio, un 13% de las muestras intraoculares de pacientes con uveítis o endoftalmitis de causa desconocida fueron positivas para PCR panfúngica a tiempo real (29), sugiriendo una etiología fúngica de estos casos. Por otro lado, en sospecha de endoftalmitis bacteriana, la 16S rDNA PCR fue capaz de detectar el 95% de los casos, mientras el cultivo y el examen microscópico tan solo fueron positivos en un 53% y 47% de los casos, respectivamente (30).

PCR en tiempo real (qPCR)

Se trata de una técnica novedosa que mediante la adición de un fluoróforo a la reacción permite detectar la fluorescencia emitida en cada ciclo, determinando una curva de amplificación. Esta técnica permite cuantificar el inóculo al compararlo con la amplificación simultánea de un gen normalizador. Actualmente ya están en el mercado módulos compactos de PCR en tiempo real con cartuchos fabricados ex profeso para diferentes microorganismos y genes de resistencia a los antibióticos.

Los estudios con qPCR en uveítis y endoftalmitis han sido muchos en los últimos años, tanto para virus y bacterias como para parásitos, micobacterias y hongos, más difíciles de identificar (31-34). En un estudio donde se analizaron 105 acuosos y 38 vítreos de 133 pacientes con uveítis se obtuvieron, median-



Fig. 12: Plataforma GeneXpert® de PCR en tiempo real. Se está procesando una muestra clínica para la detección de *M. tuberculosis* y resistencia primaria a la isoniazida en un cartucho comercial.

te qPCR para VHS 1/2, CMV, VVZ, VEB y toxoplasma, un 81% de diagnósticos etiológicos, con un valor predictivo positivo de 98,7% y negativo del 67,9% (11). En otro estudio se optimizó una técnica rápida de qPCR de eubacterias para el diagnóstico de endof-

talmitis, obteniéndose un 90% de positividad en 90 minutos, mientras el cultivo convencional solo obtuvo un 60% de positivos en 5 días (35). Por otra parte, los últimos hallazgos con esta técnica en vítreo de pacientes con enfermedad de Eales, parecen confirmar su definitiva relación con el bacilo tuberculoso ya que se ha detectado en más del 50% de los casos (36). Probablemente, el diagnóstico rápido de la infección intraocular en la propia consulta de oftalmología, no esté tan lejos como pueda parecer.

Chip de ADN (DNA-Microarray)

Las técnicas de microarray consisten en la fijación de cientos o miles de genes o fragmentos génicos en un soporte sólido. Mediante hibridación con sondas génicas marcadas con fluoróforos y el posterior análisis de la fluorescencia emitida se puede monitorizar el nivel de expresión génica en un conjunto enorme

TABLA 3. POSIBLES MUESTRAS Y PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS MÁS ACERTADAS EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES INTRAOCULARES. PRIMERA Y SEGUNDA OPCIÓN, AUNQUE OTRAS SON POSIBLES, DEPENDIENDO DEL CUADRO CLÍNICO

Microorganismo	Muestra	1.ª Prueba	2.ª Muestra	2.ª Prueba
Virus				
Herpes virus	Acuoso	PCR	Vítreo	PCR
Arbovirus	Suero	Serología	Acuoso	PCR
Retrovirus	Suero	Serología	Sangre	PCR
Enterovirus	Acuoso	PCR	Heces	PCR
Bacterias				
Cocos Gram+	Vítreo	Cultivo	Acuoso	Cultivo
Enterobacterias	Vítreo	Cultivo	Sangre	Cultivo
<i>Pseudomonas</i> spp.	Acuoso	Cultivo	Vítreo	Cultivo
<i>Acinetobacter</i> spp.	Vítreo	Cultivo	Sangre	Cultivo
<i>T. pallidum</i>	Suero	Serología	Vítreo	PCR
<i>T. Whipplei</i>	Intestino	Histología	Vítreo	PCR
<i>Borrelia</i> spp.	Suero	Serología	LCR	PCR
<i>L. interrogans</i>	Suero	Serología	Orina	PCR
<i>M. tuberculosis</i>	-	IDR	Vítreo	PCR
<i>M. Leprae</i>	Frotis	Microscopía	Acuoso	PCR
Rickettsias	Suero	Serología	Vítreo	PCR
<i>Bartonella</i> spp.	Suero	Serología	Adenopatía	PCR
<i>Brucella</i> spp.	Suero	Serología	Sangre	Cultivo
Parásitos				
<i>T. gondii</i>	Suero	Serología	Vítreo	PCR
Otros protozoos	Suero	Serología	Heces	Microscopía
Helminos	Suero	Serología	Heces	Microscopía
Filarias	Sangre	Microscopía	Sangre	Serología
Hongos				
<i>H. capsulatum</i>	Suero	Serología	Sangre	PCR
Filamentosos	Vítreo	Cultivo	Vítreo	PCR
Levaduras	Vítreo	Cultivo	Vítreo	PCR

PCR, reacción en cadena de la polimerasa; IDR, intradermoreacción.

de genes. Hoy por hoy esta técnica no tiene validación clínica para el diagnóstico de la infección en oftalmología.

BIBLIOGRAFÍA

- Hunter RE, Lobo AM. Current diagnostic approaches to infectious anterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2011; 51: 145-156.
- Davis JL. Diagnostic dilemmas in retinitis and endophthalmitis. *Eye* 2012; 26: 194-201.
- Barza M, Pavan PR, Doft BH, et al. Evaluation of microbiological diagnostic techniques in postoperative endophthalmitis in the endophthalmitis vitrectomy study. *Archives of Ophthalmology* 1997; 115: 662-685.
- Okada AA, Johnson RP, Liles WC, D Amico DJ, Baker AS. Endogenous bacterial endophthalmitis. Report of a ten-year retrospective study. *Ophthalmology* 1994; 101: 832-838.
- Kamalarajah S, Silvestri G, Sharma N, et al. Surveillance of endophthalmitis following cataract surgery in the UK. *Eye* 2004; 18: 580-587.
- Mollan SP, Gao A, Lockwood A, Durrani OM, Butler L. Postcataract endophthalmitis: Incidence and microbial isolates in a United Kingdom region from 1996 through 2004. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2007; 33: 265-268.
- Sanvig KU, Dannevig U. Postoperative endophthalmitis: Establishment and results of a national registry. *J Cataract Refractive Surg* 2003; 29: 1273-1280.
- Van Gelder RN. Applications of the polymerase chain reaction to diagnosis of ophthalmic disease. *Surv Ophthalmol* 2001; 46: 248-258.
- Seal D, Reischl U, Behr A, Ferrer C, Alió J, Koerner RJ, Barry P; ESCRS Endophthalmitis Study Group. Laboratory diagnosis of endophthalmitis: comparison of microbiology and molecular methods in the European Society of Cataract & Refractive Surgeons multicenter study and susceptibility testing. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 1439-1450.
- Ortega-Larrocea G, Bobadilla-del-Valle M, Ponce-de-León A, Sifuentes-Osornio J. Nested polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis* DNA detection in aqueous and vitreous of patients with uveitis. *Arch Med Res* 2003; 34: 116-119.
- Harper TW, Miller D, Schiffman JC, Davis JL. Polymerase chain reaction analysis of aqueous and vitreous specimens in the diagnosis of posterior segment infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 140-147.
- Liesegang TJ. Use of antimicrobials to prevent postoperative infection in patients with cataracts. *Current Opinion in Ophthalmology* 2001; 12: 68-74.
- Uesugui E, Colussi M, Denise, et al. Identificação laboratorial dos patógenos oculares mais frequentes e sua suscetibilidade in vitro aos agentes antimicrobianos. *Arq Bras Oftalmol* 2002; 65: 339-342.
- Wang Z, Hu S, Jiang Y, et al. Nosocomial infection in an eye hospital: Incidence and occurrence patterns. *Clin Exp Ophthalmol* 2006; 34: 650-653.
- Anand AR, Therese KL, Madhavan HN. Spectrum of aetiological agents of postoperative endophthalmitis and antibiotic susceptibility of bacterial isolates. *Indian J Ophthalmol* 2000; 48: 123-128.
- Kratz A, Levy J, Belfair N, et al. Broth culture yield vs traditional approach in the work-up of endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 1022-1026.
- Joondeph BC, Flynn HW, Miller D, Joondeph HC. A new culture method for infectious endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1564-1566.
- Benz MS, Scott IU, Flynn HW Jr, et al. Endophthalmitis isolates and antibiotic sensitivities: A 6-year review of culture-proven cases. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 38-42.
- Chabara S, Kunimoto DY, Kazi L, et al. Endophthalmitis after open globe injury: Microbiologic spectrum and susceptibilities of isolates. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 852-854.
- Wicher K, Horowitz HW, Wicher V. Laboratory methods of diagnosis of syphilis for the beginning of the third millennium. *Microbes Infect* 1999; 1: 1035-1049.
- Talabani H, Asseraf M, Yera H, et al. Contributions of immunoblotting, real-time PCR, and the Goldmann-Witmer coefficient to diagnosis of atypical toxoplasmic retinochoroiditis. *J Clin Microbiol.* 2009; 47: 2131-2135.
- Goldschmidt P, Batellier L, Degorge S, et al. Real-time polymerase chain reaction and intraocular antibody production for the diagnosis of viral versus toxoplasmic infectious posterior uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249: 1837-1846.
- Ravn P, Munk ME, Andersen AB, et al. Prospective evaluation of a whole-blood test using *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005; 12: 491-496.
- Mackensen F, Becker MD, Wiehler U, Max R, Dalpke A, Zimmermann S. QuantiFERON TB-Gold--a new test strengthening long-suspected tuberculous involvement in serpigino-like choroiditis. *Am J Ophthalmol.* 2008; 146: 761-766.
- Therese KL, Anand AR, Madhavan HN. Polymerase chain reaction in the diagnosis of bacterial endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1078-1082.
- Bagyalakshmi R, Madhavan HN, Therese KL. Development and application of multiplex polymerase chain reaction for the etiological diagnosis of infectious endophthalmitis. *J Postgrad Med* 2006; 52: 179-182.
- Ogawa M, Sugita S, Watanabe K, Shimizu N, Mochizuki M. Novel diagnosis of fungal endophthalmitis by broad-range real-time PCR detection of fungal 28S ribosomal DNA. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012 [En prensa, accessible on line].
- Yeung SN, Butler A, Mackenzie PJ. Applications of the polymerase chain reaction in clinical ophthalmology. *Can J Ophthalmol* 2009; 44: 23-30.
- Sugita S, Kamoi K, Ogawa M, Watanabe K, Shimizu N, Mochizuki M. Detection of *Candida* and *Aspergillus* species DNA using broad-range real-time PCR for fungal endophthalmitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 391-398.

30. Sugita S, Shimizu N, Watanabe K, et al. Diagnosis of bacterial endophthalmitis by broad-range quantitative PCR. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 345-349.
31. Kongyai N, Sirirungsi W, Pathanapitooon K, et al. Viral causes of unexplained anterior uveitis in Thailand. *Eye (Lond)* 2012; 26: 529-534.
32. Kongyai N, Pathanapitooon K, Sirirungsi W, Kunavisarut P, de Groot-Mijnes JD, Rothova A. Infectious causes of posterior uveitis and panuveitis in Thailand. *Jpn J Ophthalmol* 2012 [En prensa, accessible on line].
33. Sugita S, Ogawa M, Inoue S, Shimizu N, Mochizuki M. Diagnosis of ocular toxoplasmosis by two polymerase chain reaction (PCR) examinations: qualitative multiplex and quantitative real-time. *Jpn J Ophthalmol*. 2011; 55: 495-501.
34. Sharma P, Bansal R, Gupta V, Gupta A. Diagnosis of tubercular uveitis by quantitative polymerase chain reaction. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2010; 11; 1: 23-27.
35. Goldschmidt P, Degorge S, Benallaoua D, et al. New test for the diagnosis of bacterial endophthalmitis. *Br J Ophthalmol*. 2009 [En prensa, accessible on line].
36. Singh R, Toor P, Parchand S, Sharma K, Gupta V, Gupta A. Quantitative Polymerase Chain Reaction for *Mycobacterium tuberculosis* in So-called Eales' Disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012; 20: 153-157.

Capítulo 2

UVEÍTIS SIFILÍTICA

Alejandro Fonollosa, Joseba Artaraz

INTRODUCCIÓN

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual que sabemos que existía ya en culturas antiguas como la egipcia, la griega y la romana. Debe su nombre al poeta Girolamo Fracastorius que escribió un poema en 1530 en el que cuenta que un pastor, Syphilus, fue castigado con la enfermedad por llevar una vida inmoral.

Hasta la aparición de la penicilina en la década de los 40 la sífilis fue una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En relación a la uveítis sifilítica (forma de afectación ocular más frecuente de esta enfermedad) hay que señalar que antes de los años 40 era considerada la segunda causa de uveítis después de la tuberculosis (1). A raíz de la introducción de la penicilina la incidencia de sífilis (y de uveítis sifilítica) fue disminuyendo constantemente hasta finales de los años 90. A partir de ese momento sin embargo, por motivos que se expondrán más adelante, se empezó a detectar un repunte en la incidencia de sífilis. En la literatura oftalmológica también se empezaron a documentar cada vez más casos e incluso se ha llegado a hablar de la «nueva epidemia de sífilis ocular» (2).

Debido a su amplio abanico de manifestaciones clínicas la sífilis se ha conocido clásicamente con el nombre de la «gran simuladora». Así, ante cualquier tipo de uveítis la sífilis es una causa que siempre tiene que estar presente en nuestro diagnóstico diferencial. A continuación se expondrán los aspectos más importantes sobre esta milenaria enfermedad haciendo hincapié en todo lo que concierne a la afectación ocular.

MICROBIOLOGÍA

El germen causante de la sífilis es la espiroqueta *Treponema Pallidum* y fue aislado por primera vez

en 1905 por Schaudin y Hoffman (3) en lesiones cutáneas de pacientes infectados. A pesar de poder persistir durante décadas en huéspedes mamíferos, es muy frágil *ex vivo*. Sólo puede cultivarse transitoriamente *in vitro* en células epiteliales de conejo y debe ser propagado en conejos con el fin de mantener cepas y poder realizar estudios de laboratorio. Así, la manipulación genética todavía no es posible. Además, al disponer de un limitado repertorio de reactantes inmunológicos para conejos, los estudios de reacciones inmunológicas también son difíciles.

EPIDEMIOLOGÍA

La inmensa mayoría de casos de sífilis se adquieren por contacto sexual a partir de una lesión luética. *Treponema Pallidum* penetra por mucosas intactas o lesiones en la piel. Con menos frecuencia se transmite por infección uterina o transfusiones.

En la primera mitad de siglo la sífilis era una causa frecuente de uveítis. Sin embargo, tras la introducción de la penicilina la incidencia de sífilis, y por tanto de afectación ocular sifilítica disminuyó de manera muy importante. Hay que señalar que en los años 90 se alcanzó la tasa de infección sifilítica más baja (4). A finales de esta década sin embargo se observó en varios estudios epidemiológicos un repunte en la incidencia de sífilis. Desde entonces la incidencia de sífilis ha ido en aumento. Una publicación del CDC (Centers for Diseases Control and Prevention) informaba que en el año 2009 la incidencia en Estados Unidos fue de 4,6/100000, un 5% más que en 2008 y un 39% más que en 2006. En dicho estudio se comprobó además que, desde el año 2000, este aumento afectaba principalmente a hombres homosexuales. En 2009 el 62% de nuevos casos de sífi-

lis se presentó en este colectivo, frente al 4% en el año 2000 (5). Otro dato importante, publicado por Chesson y colaboradores (6) fue que la incidencia de sífilis en pacientes VIH + fue 77 veces mayor que en la población general en el año 2002. La Organización Mundial de la Salud ha estimado una incidencia de 12 millones de nuevos casos al año en todo el mundo y el 90% ocurren en países desarrollados. Se han apuntado varios motivos para este incremento. La epidemia del SIDA fue un acicate para la práctica del sexo seguro en la década de los 80 por lo que la prevención primaria del contagio del VIH sirvió también para prevenir la infección sifilítica. Otro factor a tener en cuenta es la mortalidad asociada al SIDA. Chesson y colaboradores (7) demostraron que el aumento en esta mortalidad fue responsable del 33-50% del descenso de casos de sífilis en hombres homosexuales a finales de los 80. Desde la introducción de la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) esta mortalidad disminuyó y la incidencia de sífilis y otras enfermedades de transmisión sexual aumentó gracias a la expansión de la población masculina homosexual. Así mismo diversos estudios han constatado un incremento en las conductas sexuales de riesgo en este colectivo que también han contribuido a una mayor transmisión de la infección luética. En España ha ocurrido lo mismo. Según datos oficiales, en 1998 se registraron 772 casos mientras que en el año 2008 éstos ascendieron a 2.545, lo que se corresponde con un ascenso en las tasas de incidencia de 1,96 a 5,70 por 100000 habitantes (8).

En relación a la uveítis sifilítica algunas publicaciones sugieren que también se están diagnosticando cada vez más casos. Doris y colaboradores (2) diagnosticaron 6 casos en el año 2004 en Manchester y Chao y colaboradores (9) diagnosticaron 4 casos en 6 meses en Los Ángeles. Nosotros (10) publicamos una serie de 12 casos diagnosticados entre 2005 y 2007 en dos centros de Barcelona. Nueve de los 12 eran VIH positivo y 8 eran hombres homosexuales, datos que concuerdan con lo mencionado anteriormente sobre la epidemiología de la sífilis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad tiene 4 fases clínicas, cada una de ellas con manifestaciones específicas. En la fase *primaria* la manifestación característica es el chancro. Aparece unas 3 semanas después de la infección en el sitio de inoculación y se presenta como una pápula que se erosiona y se transforma en una úlcera indu-

rada, de consistencia cartilaginosa y no dolorosa. Se presentan principalmente en los genitales pero también se han descrito en la boca, en los párpados y en la conjuntiva. En unas 3-8 semanas desaparecen. Si el paciente no recibe tratamiento la enfermedad progresa a la fase *secundaria* entre 4 y 10 semanas después de las manifestaciones iniciales. Esta fase es la expresión de la diseminación sanguínea de las espiroquetas y se caracteriza por *rash* generalizado maculopapular, que en las palmas y plantas puede ser prominente, y adenopatías. En zonas calientes y húmedas las pápulas aumentan y se erosionan formando una lesión plateada grisácea rodeada de un halo rojizo (condiloma plano). Es común en esta fase además el síndrome constitucional, la alopecia y las artralgias. Se ha descrito también afectación visceral (hígado, riñón y tubo digestivo) en esta fase. Un 10% de los pacientes presentarán uveítis, en general más tarde que las manifestaciones antes mencionadas. La siguiente fase se denomina *fase latente* en la que el paciente está asintomático y no es contagioso. Los pacientes pueden permanecer en esta fase toda la vida. Se considera *sífilis latente temprana* cuando se sospecha que el tiempo de evolución es 1 año (2 años para la Organización Mundial de la Salud). Más allá de este periodo se considera *sífilis latente tardía*. Hay que subrayar dos conceptos importantes. El primero es que hasta un 25% de pacientes pueden presentar recurrencias durante la fase latente, por ejemplo recidiva de lesiones cutáneas. El segundo es que en la fase secundaria y en las fases latentes puede haber afectación del sistema nervioso (entre un 25 y un 60% de los casos). Es lo que se denomina *neurosífilis precoz* y sólo será sintomática en un 5% de los casos, en forma de meningitis o parálisis de nervios craneales.

Un tercio de pacientes que no reciben tratamiento progresan a *sífilis terciaria* entre años y décadas después de la infección. Patológicamente se trata de una endarteritis obliterativa que puede afectar a diversos aparatos y sistemas. Se clasifica en tres grupos: *sífilis terciaria benigna*, *sífilis cardiovascular* y *neurosífilis*. La lesión característica de la *sífilis terciaria benigna* es el *gumma*. Se trata de un granuloma que habitualmente se encuentra en la piel y mucosas pero se ha descrito en otras partes del cuerpo y se ha hallado en la coroides e iris. La *sífilis cardiovascular* incluye aortitis, aneurismas aórticos, insuficiencia de la válvula aórtica y estenosis de las arterias coronarias. La *neurosífilis tardía* incluye la *sífilis meningovascular*, la *parenquimatosa* y la *tabes dorsal*. En la era antibiótica actual la *sífilis terciaria* es excepcional probablemente debido a que el tratamiento con antibióticos por otros motivos cure también la infección sifilítica.

Características clínicas de la uveítis sifilítica

La uveítis es el tipo de afectación ocular más frecuente de la sífilis. Puede presentarse en las fases secundaria, latente o terciaria. Ya se ha comentado que la sífilis terciaria es excepcional hoy en día. En la mayoría de publicaciones sobre uveítis sifilítica no se describen manifestaciones sistémicas acompañantes o recientes por lo que probablemente la fase en la que se presenta más frecuentemente la uveítis es la latente tardía, es decir años después de la infección inicial. Este hecho tiene como consecuencia por una parte que los oftalmólogos desestimen la sífilis como causa de uveítis y por otra parte que los pacientes no recuerden haber sido infectados o si recibieron algún tipo de tratamiento en el pasado.

Teniendo en cuenta la clasificación del grupo SUN (11) (*Standardization for Uveitis Nomenclature*), la uveítis sifilítica puede ser anterior, intermedia, posterior o panuveítis, uni o bilateral. En relación a las uveítis anteriores puede presentarse como inflamación granulomatosa y se han descrito nódulos de iris. Barile y Flynn (12) hallaron un 67% de casos de inflamación granulomatosa en su serie de uveítis anterior sifilítica. Otro hallazgo, este todavía más característico, es la roséola sifilítica del iris en la que se produce una dilatación de los vasos superficiales del iris en el tercio medio del mismo. Suelen presentarse en la fase secundaria. Otros hallazgos son la sinequias posteriores o la atrofia de iris. En relación a la afectación del segmento posterior se han descrito los siguientes hallazgos clínicos aislados o en combinación: vitritis, desprendimientos exudativos de retina, retinopatía necrotizante, vasculitis retiniana, neurorretinitis, neuritis óptica, coriorretinitis focal y multifocal. Como se ve, el apelativo de «la gran simuladora» está plenamente justificado. La frecuencia relativa de cada tipo de uveítis se ha valorado en algunos estudios. Hay que decir que en algunas publicaciones antiguas el tipo de uveítis más frecuente es la anterior pero las series más recientes señalan que sería la uveítis posterior. En la serie de Barile y Flynn (12), del año 1997, el 74% de sus 24 casos tenían uveítis anterior aislada. En una revisión bibliográfica reciente, Amaratunge y colaboradores (13) hallaron la siguiente distribución de frecuencias en 143 casos: 28 uveítis intermedias o anteriores (20%), 79 posteriores (55%), 36 panuveítis (25%). En una serie de 35 ojos de 19 pacientes diagnosticados en un centro de China la uveítis posterior se diagnosticó en 30 ojos de 17 pacientes (85,7%), mientras que la uveítis anterior se diagnosticó en 14 ojos de 8 pacientes (40%). Treinta ojos de 17 pacien-

tes (85,7%) presentaron opacidades vítreas y 28 ojos de 16 pacientes (80%) retinitis. En 10 ojos de 6 pacientes (28,6%) y en 7 ojos de 4 pacientes (20%) se diagnosticó papilitis y retinitis respectivamente. En 6 ojos de 3 pacientes se observó múltiples precipitados en la hialoides posterior y en 1 caso un granuloma de iris (14). En España, hemos realizado un estudio retrospectivo y multicéntrico (7 centros) con el objetivo principal de valorar el tipo de uveítis que presentaban 40 pacientes diagnosticados de uveítis sifilítica en los últimos 11 años. El tipo anatómico más frecuente fue el posterior: 60%. Se observó inflamación granulomatosa de la cámara anterior en 3 pacientes (7,5%). En relación al tipo de manifestaciones en el segmento posterior, se halló: neuritis óptica en un 40%, vasculitis retiniana en un 20%, retinopatía necrotizante en un 35%, coriorretinitis placoide posterior en un 10%, desprendimiento seroso de retina en un 5%, neurorretinitis en un 5%, vitritis en un 35%, edema macular en un 7,5%, coroiditis multifocal en un 2,5% y coriorretinitis multifocal en un 10% (15).

La figura 1 muestra la retinografía de una paciente con desprendimientos exudativos en ambos ojos que orientamos inicialmente como enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. La paciente tenía en realidad sífilis con serología positiva en líquido cefalorraquídeo. Se ha señalado que algunos cuadros clínicos pueden ser bastante característicos de la uveítis sifilítica: la retinitis punteada interna, coriorretinitis focal de polo posterior, la coriorretinitis placoide posterior sifilítica, la vitritis aislada en pacientes VIH y secuelas de uveítis posterior en forma de alteración del epitelio pigmentario de la retina (EPR) difusa (pseudoretinosis pigmentaria). Wrickremasinghe y colaboradores (16) describieron 5 casos de varones inmunocompetentes y homosexuales con retinitis punteada interna y arteriolitis. Los autores sugieren que estas características serían muy sugestivas de uveítis sifilítica. En la coriorretinitis focal de polo posterior existe desprendimiento seroso de la retina asociado a pequeñas hemorragias e infiltrado coriorretiniano subyacente. Los pacientes presentan escotoma central o visión borrosa. La coriorretinitis placoide posterior sifilítica fue descrita por primera vez en 1990 por Gass (17) en 6 pacientes que presentaban lesiones placoides a nivel del EPR en la mácula y peripapilares. La semiología fundoscópica es idéntica a la de la epiteliopatía posterior placoide multifocal aguda (EPPMA). Kuo y colaboradores (18) describieron 3 pacientes VIH+ cuya manifestación inicial de sífilis fue una vitritis densa. Muchos de los cuadros de uveítis posterior sifilítica tienen como secuela el desarrollo de una alteración

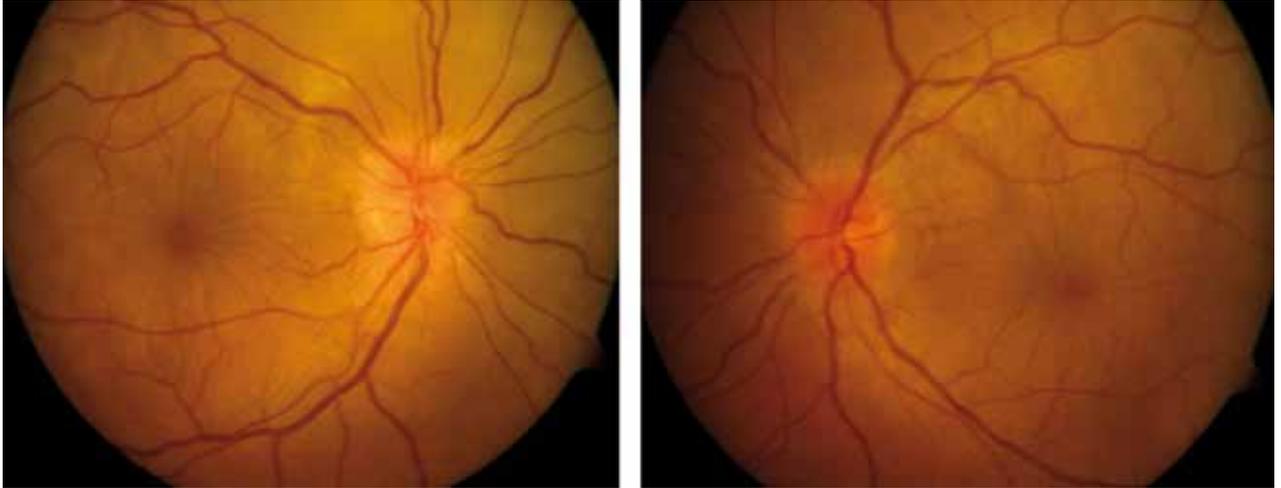


Fig. 1: Retinografía de paciente con uveítis sifilítica simulando síndrome de Vogt Koyanagi Harada.

difusa del EPR que recuerda el aspecto de la retinosis pigmentaria. Las figuras 2, 3 y 4 son ejemplos de estos cuadros que hemos manejado en nuestra unidad [2] y en la unidad de uveítis del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona [3 y 4].

Teniendo en cuenta el amplio abanico de manifestaciones de la uveítis sifilítica, ésta es una etiología que casi siempre debe estar en el listado de diagnóstico diferencial de cualquier caso de inflamación intraocular. Sin embargo hay cuadros clínicos o características del paciente en que el índice de sospecha es alto. Obviamente los chancros, el *rash* palmoplantar o la promiscuidad, son antecedentes que debemos siempre indagar en la anamnesis pero no suelen ser referidos por los pacientes. En la práctica hay 4 situaciones que hacen que la sífilis suba varios escalafones en el listado de diagnóstico diferencial.

- Uveítis en paciente VIH o uveítis en paciente homosexual. Como se ha mencionado anteriormente, el incremento en la incidencia de sífilis se ha detectado sobre todo en este colectivo.

- Uveítis etiquetada de inmune en un principio y con evolución tórpida tras tratamiento con corticoesteroides.

- Cuadros clínicos característicos (retinitis interna punteada, coriorretinitis focal de polo posterior, coriorretinitis placoide posterior sifilítica, vitritis en VIH, roséola de iris).

- Cuadros clínicos cuya semiología es atípica, es decir, con semiología que no casa con la de cuadros bien conocidos como la Coroiditis serpinginosa o la enfermedad de *Birdshot*. La figura 5 muestra el caso de un paciente homosexual, VIH negativo, en el que la funduscopia mostraba papilitis, vitritis y unas lesiones redondas anaranjadas a nivel del EPR. Se trata de

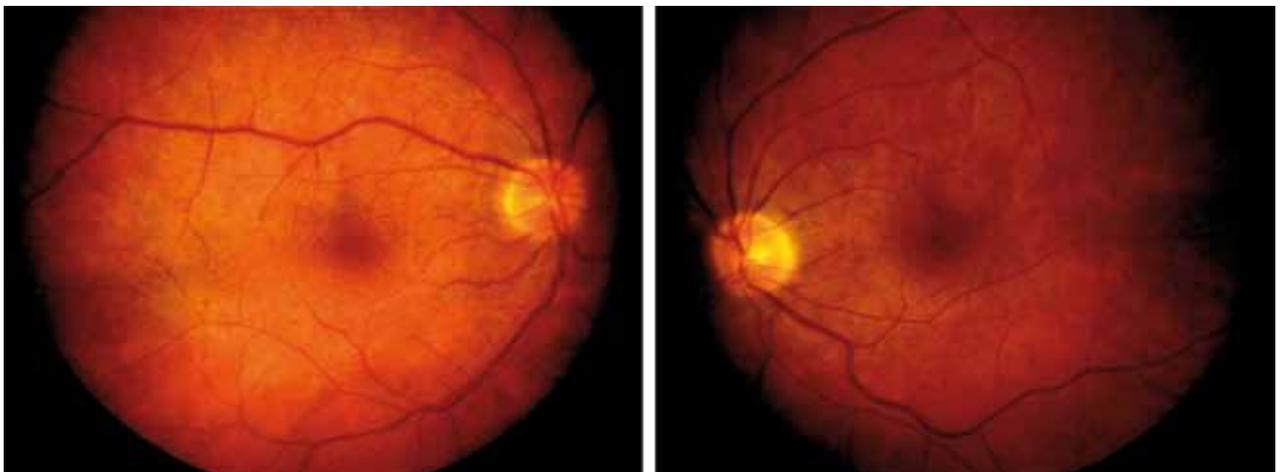


Fig. 2: Retinografías de paciente con coriorretinitis posterior placoide sifilítica.

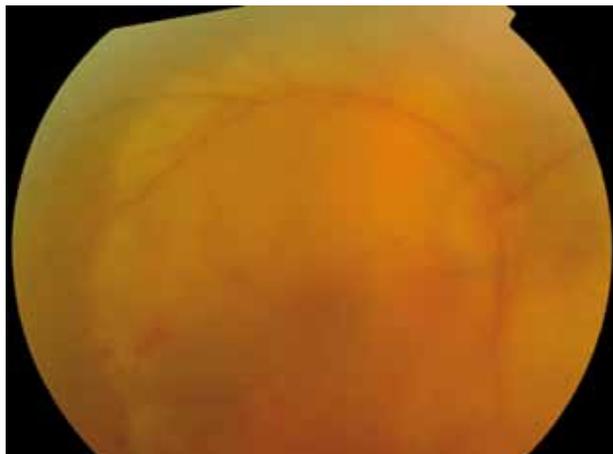


Fig. 3: Retinografía de paciente afecto de corirretinitis focal de polo posterior.

un cuadro semiológico atípico, sobre todo por lo que hace referencia a las últimas lesiones. La serología luética fue positiva tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo (LCR).

Uveítis sifilítica y VIH

Ya se ha mencionado que en el incremento de incidencia de sífilis en los últimos años han contribuido de forma muy importante los pacientes VIH. Publicaciones en el ámbito oftalmológico apuntan que también hallaremos gran frecuencia de pacientes VIH en los pacientes con uveítis sifilítica. Tucker y colaboradores (19) publicaron un trabajo de revisión en el que valoraron las manifestaciones clínicas, alteraciones analíticas y pronóstico de 101 pacientes VIH y uveítis sifilítica. En el 52% de casos que estaban bien



Fig. 4: Retinografía de paciente afecto de retinitis punteada interna sifilítica.

documentados, la uveítis sifilítica llevó al diagnóstico de infección por VIH. La edad mediana fue de 38,5 años (23-62) y el 96,9% eran hombres. La mediana de CD4 fue 348/mm³ y el 17% tenían una cifra menor de 200. La mediana de carga viral fue de 1.800 copias/mL. El 74% (46/62) tenían cifras elevadas de leucocitos en el LCR y un 75% (33/44) hiperproteinoorraquia. El VDRL (ver más adelante) fue positivo en un 57% (37/65). En cuanto a las manifestaciones oftalmológicas un 63% era bilaterales, el 17% uveítis anteriores, el 54% uveítis posteriores, 20% panuveítis y 20% neuritis óptica. Los pacientes con menos de 200 CD4/mm³ tuvieron más riesgo de desarrollar uveítis posterior. La mayoría de pacientes tenía niveles relativamente altos de anticuerpos reagínicos (mediana 1/128), lo que sugiere que los pacientes estaban en fases precoces de infección sifilítica. En cuanto al pronóstico visual, con un tratamiento adecuado de



Fig. 5: Retinografía y autofluorescencia de paciente con lesiones atípicas en EPR, papilitis y vitritis.

pencilina intravenosa (ver más adelante), los autores observaron una visión normal o mejoría en 34 de 35 pacientes. En los que tenían un seguimiento adecuado. En otro estudio de revisión bibliográfica (13), de 143 casos de uveítis sifilítica (tanto pacientes VIH + como VIH -), necesitaron retratamiento por fallo terapéutico 13 casos, siendo 11 de ellos HIV+. De todas maneras el análisis de este resultado se vio sesgado por el seguimiento corto y variable.

PATOGENIA

Treponema pallidum se transmite generalmente por contacto sexual a través de microabrasiones en mucosas o piel. Para establecer la infección se adhiere a células epiteliales y componentes de matriz extracelular a través de diversos mediadores proteicos como el TP0155 y el TP0483, que se unen a la fibronectina de matriz y a ésta y a su forma soluble respectivamente (20). TP0136 también se une a la fibronectina (21). TP0751 se une a la laminina de la membrana basal y al fibrinógeno. TP0751 puede también degradar laminina y fibrinógeno a través de su dominio proteasa dependiente de zinc. A través de este mecanismo puede diseminarse a tejidos circundantes y al torrente sanguíneo (22). *Treponema Pallidum* se replica cada 30-33 horas en el sitio de inoculación (23) e induce una respuesta inflamatoria local que resulta en la formación del chancro. En éste, las espiroquetas están rodeadas por linfocitos CD4 y CD8, células plasmáticas y macrófagos, que producen IL-2 e IFN γ , lo que indica una respuesta Th1 (24,25). La necrosis y ulceración se debe a vasculitis de pequeño vaso. En unas 3-8 semanas se produce eliminación local de espiroquetas y el chancro cura. Sin embargo, en este momento ya se ha producido diseminación sistémica a múltiples tejidos y órganos iniciándose la fase secundaria de la enfermedad. *Treponema Pallidum* es capaz de atravesar las *tigh junctions* interendoteliales para acceder a los espacios perivasculares (26). Estudios de microscopía electrónica de lesiones cutáneas de sífilis secundaria han demostrado que las espiroquetas pueden acceder al espacio extravascular mediante el mecanismo de transcitosis (27). A través de la metaloproteínasa de matriz-1 degradan el colágeno y pueden acceder a tejidos y órganos (28).

Aunque *Treponema Pallidum* posee similitudes estructurales con las bacterias *Gram-negativas*, como membranas internas y externas y espacio periplásmico, carecen de lipopolisacárido, un glicolípido proinflamatorio muy potente, y no produce ninguna

toxina. Así, el daño tisular se debe a la activación de las respuestas inmunes e inflamatorias del huésped. En lesiones cutáneas de sífilis se ha demostrado una respuesta inmune con presencia de monocitos, macrófagos, linfocitos CD4 y CD8 y células dendríticas (29). Esta respuesta proinflamatoria se debe a las lipoproteínas de *Treponema Pallidum* (30). La interacción de la lipoproteína TpN47 con el receptor TLR2 en la superficie de macrófagos induce la producción de IL-12 (31). Cuando las células dendríticas se exponen a *Treponema Pallidum* o TpN47 purificado producen diversas citoquinas como IL-1 β , IL-6, IL-12 y TNF α y expresan marcadores de maduración como el CD54, CD83 y MHC clase II (32). La miniferritina TpF1 estimula a los monocitos para que produzcan IL-10 y TGF β , que son citocinas que promueven la diferenciación de las Treg y permiten la persistencia de la espiroqueta de forma crónica en el huésped humano (33). La respuesta humoral produce anticuerpos que opsonizan y median la inmovilización y neutralización con complemento. Los macrófagos eliminan a *Treponema Pallidum* mediante fagocitosis de los organismos opsonizados. En el modelo de sífilis en conejo, a pesar de la presencia de anticuerpos funcionales, la inmunización pasiva con suero humano inmune no proporciona protección frente a la infección (34) lo que significa que se requiere inmunidad celular para dicha protección. La relación entre la inmunidad humoral y celular se ha demostrado en estudios *in vitro*. La internalización de espiroquetas por los macrófagos se facilita por el suero sifilítico humano y hace que estas células secreten TNF α , IL-6 e IL-1 β y que linfocitos T y *Natural killers* secreten IFN γ (35). En el modelo de sífilis en conejo, la mayoría de espiroquetas son eliminadas pero algunas eluden la ingestión por macrófagos incluso en presencia de suero inmune humano. Ésto sugiere que esta subpoblación puede evitar la opsonización, persistir en el huésped y causar infección latente (36). Como se ha mencionado, durante la infección latente puede producirse diseminación intermitente de las espiroquetas y por tanto recurrencias clínicas. Durante esta diseminación puede existir transmisión al feto. El contagio sexual en esa fase es excepcional.

La pregunta es: ¿cómo *Treponema Pallidum* puede eludir la detección por parte del sistema inmune y así producir infección latente? Estudios recientes sugieren que podrían presentar variaciones antigénicas en las proteínas de superficie, hecho que se ha descrito en otras espiroquetas como las borrelias. Se han identificado algunos candidatos para estas proteínas de superficie. La proteína TprK es la más estudiada.

Existe considerable variabilidad inter e intra cepas y esta diversidad se encuentra en 7 regiones variables de la proteína. En el modelo de conejo, tras el desarrollo de la inmunidad adquirida, va aumentando esta diversidad de secuencias en dicha proteína mediante mecanismos genéticos complejos, lo que permite al microorganismo evadir la unión de anticuerpos y la opsonofagocitosis y persistir en el huésped durante la infección latente (37).

Otra hipótesis es la de la desviación inmune (38). Una respuesta por hipersensibilidad retardada mediada por CD4 predominante e importante, frente a una reacción humoral o de linfocitos T CD8 citotóxicos en la reacción inmune, es capaz de eliminar o controlar la progresión de la infección. En las reacciones de hipersensibilidad los macrófagos son activados a través de citocinas de linfocitos T CD4 y destruyen y eliminan el organismo. La desviación inmune consistiría en que la reacción que pasaría a ser predominante sería la humoral. En esta situación la infección no sería controlada y progresaría hacia las recurrencias y a la fase terciaria. Factores que pueden intervenir en la desviación inmune pueden ser la edad o la inmunosupresión del paciente.

Finalmente hay que señalar que la inmunidad adquirida tras la infección no confiere protección para sucesivas reinfecciones en los pacientes tratados.

Patogenia de la uveítis sifilítica

La patogenia de la afectación intraocular por sífilis no se ha estudiado con tanta profundidad como se ha hecho en otras estructuras u órganos pero probablemente se puedan aplicar los hallazgos observados en éstos. El daño y la destrucción tisular intraocular pues, se debería a la reacción inflamatoria e inmune que desencadenaría la invasión de estos tejidos por *Treponema Pallidum*. En este sentido hay que decir que se ha demostrado histopatológicamente la presencia de las espiroquetas en ojo humano (39) y que también se han observado en muestras de humor acuoso (40).

La uveítis sifilítica es considerada por muchos una complicación de la neurosífilis (precoz o tardía). En un estudio de revisión de la literatura (13) se observó que en 81 pacientes con uveítis sifilítica, 61 tenían alteraciones en el LCR y de éstos 41 eran VIH +. Un dato a subrayar es que no hubo diferencias entre el tipo anatómico de uveítis y la probabilidad de asociación con alteraciones en el LCR, es decir, tanto las uveítis anteriores como las posteriores se asociaron por igual

a este hallazgo. Otros datos interesantes fueron que de 143 pacientes con uveítis sifilítica el 65% eran VIH+.

Esta frecuente asociación de neurolues y uveítis sifilítica sugiere la existencia mecanismos patogénicos comunes.

DIAGNÓSTICO

El *screening* y diagnóstico de sífilis se realiza mediante determinación de serología. Existen dos tipos de pruebas: las inespecíficas no treponémicas o reagínicas (*rapid plasma reagin test -RPR-*, *Venereal Disease Research Laboratory test -VDRL-*), que detectan anticuerpos frente a fosfolípidos, y las específicas treponémicas que detectan anticuerpos frente a polipéptidos de *Treponema Pallidum* (*fluorescent treponemal antibody-absorbed test -FTA.ABS-*, *T. pallidum hemagglutination -TPH-*), *T. Pallidum particle agglutination -TP.PA-*.

Las reagínicas son sensibles, baratas y rápidas de realizar con lo que son ideales para el *screening*. La frecuencia de positividad de los anticuerpos reagínicos varía durante el curso de la enfermedad no tratada y es máxima en la secundaria y latente precoz (entre 70 y 100%). Al menos el 25% de los pacientes no tratados negativizan las pruebas reagínicas en la fase latente tardía. El tratamiento adecuado negativiza las pruebas reagínicas en unos 6-12 meses. Las treponémicas son muy sensibles y específicas y no se negativizan con el tratamiento. Tradicionalmente la sífilis se ha diagnosticado utilizando una prueba reagínica y una prueba treponémica confirmatoria.

Hay que tener en cuenta que son pruebas que presentan falsos positivos en las siguientes circunstancias o enfermedades: enfermedades autoinmunes, enfermedad cardiovascular, enfermedades cutáneas, toma de drogas, lepra, enfermedad de Lyme, malaria, otras treponemosis, embarazo, vacunas recientes y en ancianos.

En los últimos años se han introducido pruebas ELISA para detección de IgG e IgM anti-Treponema. Son pruebas que permiten el diagnóstico automatizado de grandes cantidades de muestras. Un resultado positivo obliga a la realización de una prueba reagínica y los sueros que no concuerden revalorados mediante una treponémica. Una desventaja es que no distinguen entre infección reciente o remota o entre infección tratada o no tratada. Además son muy sensibles, con lo que las pruebas no treponémicas realizadas después de un resultado positivo en el ELISA pueden resultar negativas. Ante la duda, este tipo

de pacientes deberán ser evaluados periódicamente con el consiguiente incremento en el gasto sanitario.

Otras técnicas diagnósticas existentes son la microscopía de campo oscuro o la PCR.

En relación al diagnóstico de uveítis sifilítica hay que tener en cuenta dos conceptos importantes. Puesto que la mayoría de casos de uveítis sifilítica se producen en la fase latente tardía y en esta fase la tasa de falsos negativos de las pruebas reagínicas es, como se acaba de ver, de hasta un 25%, siempre solicitaremos una prueba treponémica ante la sospecha de etiología sifilítica. Por otra parte, la uveítis sifilítica es considerada por muchos autores como una complicación de neurosífilis (ya sea neurosífilis precoz o tardía) por lo que estaremos siempre obligados a realizar una punción lumbar en busca de la misma. Los criterios de neurolues son: aumento de leucocitos, hiperproteinorraquia ó VDRL + (hay que decir que el VDRL es la única prueba no treponémica que está validada para la detección de anticuerpos no treponémicos en LCR).

TRATAMIENTO DE LA UVEÍTIS SIFILÍTICA

Debido a la relación entre la afectación intraocular y la neurológica en la sífilis, existe consenso en utilizar la pauta de neurolues para la uveítis sifilítica, es decir, Penicilina G intravenosa 18-24 millones de unidades al día entre 10 y 14 días. A continuación puede suplementarse con Penicilina G benzatina intramuscular 2,4 millones de unidades semanales por 3 semanas.

Tratamientos alternativos son la doxiciclina oral, azitromicina oral o ceftriaxona intravenosa.

PRONÓSTICO

El tratamiento de la sífilis es curativo. En relación a la uveítis, la instauración precoz del tratamiento adecuado consigue una resolución muy rápida de la misma y un buen pronóstico visual. En la serie que hemos revisado en el estudio multicéntrico español mencionado anteriormente la media de mejora de agudeza visual fue de 3 líneas.

CONCLUSIONES

- La incidencia de sífilis está aumentando por lo que es probable que cada vez diagnostiquemos más pacientes con uveítis sifilítica.

- Las manifestaciones clínicas de la uveítis sifilítica son muy variadas, es «la gran simuladora», pero el índice de sospecha será elevado ante: paciente homosexual, paciente VIH, uveítis etiquetada de etiología inmune que evoluciona tórpidamente con corticoesteroides, uveítis atípicas y los siguientes cuadros: la retinitis punteada interna, coriorretinitis focal de polo posterior, la coriorretinitis placoide posterior sifilítica, la vitritis aislada en pacientes VIH.

- El paciente con uveítis sifilítica es probable que no tenga o no recuerde haber tenido manifestaciones sistémicas de sífilis.

- Siempre solicitaremos una prueba treponémica, además de la reagínica, ante la sospecha de etiología sifilítica.

- El diagnóstico de uveítis sifilítica obliga a realizar punción lumbar en busca de neurosífilis.

- La pauta de tratamiento es la de la neurolues.

- El tratamiento precoz y adecuado consiguen la curación y buen resultado funcional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Samson M, Foster CS: Syphilis. En: Foster CS and Vitale A, eds: *Diagnosis and management of uveitis*. Filadelfia, 2002.
2. Doris JP, Saha K, Jones NP. Ocular syphilis: the new epidemic. *Eye* 2006; 20: 703-705.
3. Schaudinn F, Hoffmann E. Vorlaufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochaeten in syphilitischen Krankheitsproducten und bei Papillomen. *Arbeiten aus dem K Gesundheitsamte* 1905; 2: 527-534.
4. Division of STD Prevention. National Center for HIV, STD and TB prevention, Centers for Disease Control and Prevention. *The National Plan to Eliminate Syphilis from the United States*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1999.
5. Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually transmitted Diseases. Trends in Sexually Transmitted Diseases in the United States: 2009 National Data for Gonorrhea, Chlamydia and Syphilis*.
6. Chesson HW, Heffelfinger JD, Voigt RF, Collins D. Estimates of primary and secondary syphilis rates in persons with HIV in the United States, 2002. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 265-269.
7. Chesson HW, Dee TS, Aral SO. AIDS mortality may have contributed to the decline in syphilis rate in the United States in the 1990s. *Sex Transm Dis*. 2003; 30: 419-424.
8. Fuente MJ. El resurgir de la sífilis. *Actas Dermosifiliogr*. 2010; 101 (10): 817-819.
9. Chao JR, Khurana RN, Fawzi AA, Reddy HS, Rao NA. Syphilis: reemergence of an old adversary. *Ophthalmology* 2006; 113: 2074-2079.
10. Fonollosa A, Giral J, Pelegrin L, Sánchez-Dalmau B, Segura A, García-Arumí J, Adán A. Ocular Syphilis-

- back again. Understanding recent increases in the incidence of ocular syphilitic disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009; 17: 207-212.
11. The 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: 509-516.
 12. Barile GR, Flynn H. Syphilis exposure in patients with uveitis. *Ophthalmology* 1997; 104: 1605-1609.
 13. Amaratunge BC, Camuglia JE, Hall AJ. Syphilitic uveitis: a review of clinical manifestations and treatment outcomes of syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus-positive and negative patients. *Clin Exp Ophthalmol* 2010; 38: 68-74.
 14. Yang P, Zhang N, Li F, Chen Y, Kijlstra A. Ocular manifestations of syphilitic uveitis in chinese patients. *Retina* 2012 (Epub).
 15. Artaraz J, Fonollosa A, Lopez-Indart L, Agirrebengoa K, Sorribas M, Diaz-Valle D, Adan A, Llorenç V, Pelegrin L, Distefano L, Cordero M, Blanco A. SOS: Spanish study for ocular syphilis. ARVO 2012, Miami Fort Lauderdale 6-10 de Mayo.
 16. Wickremasinghe S, Ling C, Stawell R, Yeoh J, Hall A, Zamir E. Syphilitic punctate inner retinitis in immunocompetent gay men. *Ophthalmology* 2009; 116: 1195-1200.
 17. Gass JDM. Acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis. *Ophthalmology* 1990; 97: 1288-1297.
 18. Kuo IC, Kapusta MA, Rao NA. Vitritis as the primary manifestation of ocular syphilis in patients with HIV infection. *Am J Ophthalmol.* 1998 Mar; 125: 306-11.
 19. Tucker JD, Li Z Jonathan, Robbins GK, Davis BT, Lobo AM, Kunkel J, Papaliadis, Durand ML, Felsenstein D. Ocular syphilis among HIV-infected patients: a systematic review of the literature. *Sex Transm Infect* 2011; 87: 4-8.
 20. Cameron CE, Brown EL, Kuroiwa JM, Schnapp LM, Brouwer NL. *Treponema Pallidum* fibronectin-binding proteins. *J Bacteriol* 2004; 186: 7019-7022.
 21. Brinkman MB et al, Reactivity of antibodies from syphilis patients to a protein array representing the *Treponema pallidum* proteome. *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 888-891.
 22. Houston S, Hof R, Francescutti T, Hawkes A, Boulanger MJ, Cameron CE. Bifunctional role of the *Treponema pallidum* extracellular matrix binding adhesin Tp0751. *Infect Immun* 2011; 79: 1386-1398.
 23. Cumberland MC, Turner TB. The rate of multiplication of *Treponema pallidum* in normal and immune rabbits. *Am J Syph Gonorrhoea Vener Dis* 1949; 33: 201-212.
 24. Van Voorhis WC, Barrett LK, Koelle DM, Nasio JM, Plummer FA, Lukehart SA. Primary and secondary syphilitic lesions contain mRNA for Th1 cytokines. *J Infect Dis* 1996; 173: 491-495.
 25. Leader BT, Godornes C, Van Voorhis WC, Lukehart SA. CD4+ Lymphocytes and gamma interferon predominate in local immune responses in early experimental syphilis. *Infect Immun* 2007; 75: 3021-3026.
 26. Thomas DD, Navab M, Haake DA, Fogelman AM, Miller JN, Lovett MA. *Treponema pallidum* invades intercellular junctions of endothelial cells monolayers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 3608-3612.
 27. Juanpere-Rodero N, Martin Ezquerro G, Fernandez-Casado A, Magan-Perea L, Garcia-Alguacil MA, Barranco-Sanz C, Serrano-Figueras S, Pujol-Vallverdu RM, Lloreta-Trull. Cell and tissue interactions of *Treponema Pallidum* in primary and secondary syphilitic skin lesions: an ultrastructural study of serial sections *Ultrastruct Pathol* 2011 (Epub).
 28. Chung KY, Kim KS, Lee Mg, Chang NS, Lee LB. *Treponema Pallidum* induces up-regulation of interstitial collagenase in human dermal fibroblasts. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 174-178.
 29. Stary G, Klein I, Brügggen MC, Kohlhofer S, Brunner PM, Spazierer D, Petzelbauer P, Stingl G. Host defense mechanisms in secondary syphilitic lesions: a role for IFN-gamma/IL-17 producing CD8+Tcells? *Am J Pathol* 2010; 177: 2421-2432.
 30. Sellati TJ, Bouis DA, Kitchens RL, Darveau RP, Pugni RP, Ulevitch RJ, Gangloff SC, Goyert SM, Norgard MV, Radolf JD. *Treponema Pallidum* and *Borrelia burgdorferi* lipoproteins and synthetic lipopeptides activate monocytic cells via a CD14-dependent pathway distinct from that used by lipopolysaccharide. *J Immunol* 1998; 160: 5455-5464.
 31. Brightbill HD, Libraty DH, Krutzik SR, Yang RB, Belisle JT, Bleharski JR, Maitland M, Norgard MV, Plevy SE, Smale ST, Brennan PJ, Bloom BR, Godowski PJ, Modlin RL. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptors. *Science* 1999; 285: 732-736.
 32. Bouis DA, Popova TG, Takashima A, Norgard MV. Dendritic cells phagocytose and are activated by *Treponema Pallidum*. *Infect Immun.* 2001; 69: 518-528.
 33. Babolin C, Amedei A, Ozolins D, Zilevica A, D'Elis MM, de Bernard M. Tpf1 from *Treponema pallidum* activates inflammasomes and promotes the development of regulatory T cells. *J Immunol.* 2011; 187: 1377-1384.
 34. Bishop NH, Miller JN. Humoral immunity in experimental syphilis. I. The demonstration of resistance conferred by passive immunization. *J Immunol.* 1976; 117: 191-196.
 35. Moore MW, Cruz AR, LaVake CJ, Marzo AL, Eggers CH, Salazar JC, Radolf JD. Phagocytosis of *Borrelia burgdorferi* and *Treponema Pallidum* potentiates innate immune activation and induces gamma interferon production. *Infect Immun.* 2007; 75: 2046-2062.
 36. Lukehart SA, Shaffer JM, Baker-Zander SA. A subpopulation of *Treponema pallidum* is resistant to phagocytosis: possible mechanisms of persistence. *J Infect Dis* 1992; 166: 1449-1453.
 37. LaFond RE, Molini BJ, Van Voorhis WC, Lukehart SA. Antigenic variation of TprKV regions abrogates specific antibody binding in syphilis. *Infect Immun* 2006; 74: 6244-6251.
 38. Carlson JA, Dabiri G, Cribier B, Sell S. The immunopathobiology of syphilis: the manifestations and course of syphilis are determined by the level of delayed-type hypersensitivity. *Am J Dermatol* 2011; 33: 433-460.
 39. Montenegro ENR, Israel CW, Nicol WG, Smith JL. Histopathologic demonstration of spirochetes in the humane eye. *Am J Ophthalmol* 1969; 67: 335-345.
 40. Belin MW, Baltch AL, Hay PB. Secondary syphilitic uveitis. *Am J Ophthalmol* 1981; 92: 210-214.

Capítulo 3

TUBERCULOSIS

Miguel Cordero Coma, Raquel Salazar Méndez

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis como causa de uveítis ha sido motivo de numerosos estudios y comunicaciones científicas a lo largo de más de 60 años, sobre todo tras la aparición de métodos de detección de la infección tuberculosa a finales de la década de los 40 del siglo pasado.

Desde el primer momento las uveítis tuberculosas han sido una entidad que ha suscitado cuantiosas polémicas científicas en torno a su frecuencia, su diagnóstico y su tratamiento, en buena medida debido a su gran variabilidad geográfica, su amplísimo espectro de presentación clínica, la limitación de herramientas para su diagnóstico, y la controversia sobre la mejor opción terapéutica en estos pacientes. Además, y de un modo particular en España por sus relativamente elevadas cifras de incidencia y prevalencia, la tuberculosis se ha erigido como una entidad a incluir en el diagnóstico diferencial de casi cualquier tipo de uveítis suponiendo un verdadero desafío científico que exige un profundo conocimiento de los entes que la rodean.

Sin embargo, en los últimos años se han producido notables avances en el conocimiento de esta enfermedad, avances que han supuesto una mejor comprensión de sus mecanismos etiopatogénicos, así como una mayor solidez en la evidencia científica en torno a su diagnóstico y su tratamiento.

En este capítulo, con un espíritu ecléctico, hemos tratado de recoger todos esos avances relativos al conocimiento de esta patología y construir un manual actualizado que sirva para facilitar el entendimiento y manejo de estos enfermos al médico, oftalmólogo y no oftalmólogo, que lo requiera.

EPIDEMIOLOGÍA

Epidemiología de la uveítis tuberculosa

La afectación ocular en la tuberculosis (TB) es muy variable, tanto en sus manifestaciones como en su frecuencia de presentación. En el estudio de Bouza y col (1), se calculó una frecuencia del 18% sobre una muestra de 100 pacientes con diagnóstico de TB obtenida aleatoriamente sobre un total de 300 casos en un hospital de referencia. La incidencia de TB ocular varía entre este 18% de la cohorte española hasta el 1,46% de Donahue (sobre una muestra de 10.524 pacientes) (2). La forma más frecuente de TB ocular es, tanto en el estudio de Bouza como en el de otros autores, la uveítis tuberculosa (UTB).

La distribución de las distintas causas de uveítis está determinada por diversos factores, entre ellos la influencia genética y étnica, la localización geográfica, el nivel socioeconómico así como por numerosas variables ambientales. De tal forma, la incidencia de TB entre los pacientes con uveítis es altamente variable (tabla 1), no sólo por la influencia de todos estos factores, sino también y sobre todo, por la ausencia de criterios diagnósticos estandarizados así como por las serias dificultades que plantea la confirmación diagnóstica en los casos sin otra afectación sistémica (3).

Aunque en la actualidad la UTB representa un porcentaje en general pequeño del total de las uveítis en los países desarrollados, parece observarse un discreto aumento del número de casos declarados (29), sin alcanzar, no obstante, las cifras de décadas previas, donde llegaron a representar el 80% de todas las uveítis granulomatosas (30). Es difícil determinar si en otras localizaciones geográficas este aumento del número de casos de TB ocular obedece a causas biológicas o si representa la influencia de los cam-

TABLA 1. FRECUENCIA DE UTB [Adaptado y ampliado de Abu El-Asrar et al (3)]

Autor	País	N.º Pacientes	N.º UTB (%)
Kazokoglu et al (4)	Turquía	761	3 (0,3%)
Pathanapitoon et al (5)	Tailandia	200	3 (2,2%)
Khairallah et al (6)	Túnez	472	5 (1,1%)
Rathinam, Namperumalsamy (7)	India	8759	488 (5,6%)
Yang et al (8)	China	1752	13 (0,7%)
Sengun et al (9)	Turquía	300	4 (1,3%)
Soheilian et al (10)	Irán	544	8 (1,5%)
Singh et al (11)	India	1233	125 (10,1%)
Wakabayashi et al (12)	Japón	189	13 (6,9%)
Islam, Tabbara (13)	Arabia Saudí	200	21 (10,5%)
Mercanti et al (14)	Italia	655	46 (7,02%)
Kaimbo Wa Kimbo et al (15)	Congo	336	20 (6%)
Kotake et al (16)	Japón	551	1 (0,2%)
Merrill et al (17)	Estados Unidos	385	2 (0,5%)
Rodríguez et al (18)	Estados Unidos	1273	8 (0,6%)
Thean et al (19)	Reino Unido	712	2 (0,28%)
Smit et al (20)	Holanda	750	20 (2,7%)
Rothova et al (21)	Holanda	865	12 (1,4%)
Weiner, BenEzra (22)	Israel	400	3 (0,7%)
Palmares et al (23)	Portugal	450	10 (2,2%)
Henderly et al (24)	Estados Unidos	600	1 (0,2%)
Al-Mezaine et al (25)	Arabia Saudí	351	99 (28,2%)
Morimura et al (26)	Japón	126	10 (7,9%)
Biswas et al (27)	India	1273	5 (0,39%)
Sanghvi et al (28)	Reino Unido	2368	45 (1,9%)

bios demográficos (emigración y globalización), el sesgo impuesto por el tipo de muestra (la mayor parte proceden de centros de referencia terciaria) o por el mayor conocimiento de los profesionales sobre esta patología, así como por el significativo aumento del número de pacientes sometidos en la actualidad a regímenes de inmunosupresión, especialmente con fármacos biológicos como los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (3).

Mecanismos de transmisión e historia natural

El contagio suele ocurrir por inhalación de las pequeñas gotas que expulsan en forma de aerosol los pacientes con TB pulmonar activa a través de la tos (un golpe de tos puede liberar casi 3.000 gotas

infectivas), el estornudo o la fonación. Estas minúsculas gotas se secan rápidamente, pero las más pequeñas (de menos de 5-10 micras de diámetro) pueden permanecer suspendidas durante horas en el aire y alcanzar fácilmente las vías respiratorias terminales. Actualmente apenas se describen casos por ingestión (más frecuentes hace décadas en relación con *Mycobacterium bovis*) o por inoculación directa cutánea (31).

Respecto al riesgo de enfermedad tras la exposición, éste depende fundamentalmente de factores endógenos, como la predisposición natural del sujeto y, especialmente, la eficacia funcional de su sistema de inmunidad celular. Son por tanto factores de riesgo reconocidos el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), neoplasias diversas (leucemias, linfomas y tumores de órganos sólidos), numerosas en-

fermedades sistémicas (silicosis, insuficiencia renal crónica, hemodiálisis, hemofilia, diabetes mellitus), así como estados carenciales e inmunosupresión farmacológica (31).

Se calcula que tras la infección, apenas un 10% de todos los casos presentará una enfermedad activa. Muy pocos de éstos debutarán como una TB primaria, una forma especialmente grave y generalizada aunque poco contagiosa que ocurre con mayor frecuencia en niños menores de 4 años. En el caso de los adultos, el sistema inmunitario resulta en general más eficaz a la hora de contener, aunque temporalmente, la infección; de forma que el cuadro suele presentarse entre 1-2 años tras el contagio. No obstante, un número variable de bacilos puede permanecer en estado latente durante muchos años antes de reactivarse, dando lugar a la llamada TB secundaria o postprimaria, que sí suele ser contagiosa (fig. 1). Tal y como han demostrado los estudios del polimorfismo de la secuencia IS6110 de *Mycobacterium tuberculosis*, la mayor parte de los casos de TB en nuestro entorno parecen deberse a reactivaciones de infecciones latentes y sólo una tercera parte a transmisiones recientes (31,32).

PATOGÉNESIS

Tipos de uveítis tuberculosa

La afectación del globo ocular por la TB puede presentarse de forma primaria o secundaria. Aunque la definición de TB ocular primaria no es uniforme en la literatura, para la mayoría de los autores representa aquellos casos en los que el globo ocular constituye la puerta de entrada del bacilo en el organismo. Se ha estudiado la capacidad de las micobacterias para atravesar un epitelio corneal o conjuntival intactos, de tal forma que su penetración sólo parece posible en aquellos casos en los que existan soluciones de continuidad. En general, las formas conjuntivales, corneales y esclerales aisladas son excepcionales y, por su parte, las formas orbitarias parecen obedecer más a mecanismos secundarios, bien por diseminación hematogena del bacilo, bien por extensión desde estructuras vecinas, como los senos paranasales (34,35).

Por el contrario, la TB ocular secundaria sería aquella en la que las lesiones y manifestaciones intraoculares son debidas a la diseminación y propagación de los bacilos tuberculosos a través del torrente sanguíneo. En el ojo, *M. tuberculosis* tiene una sin-

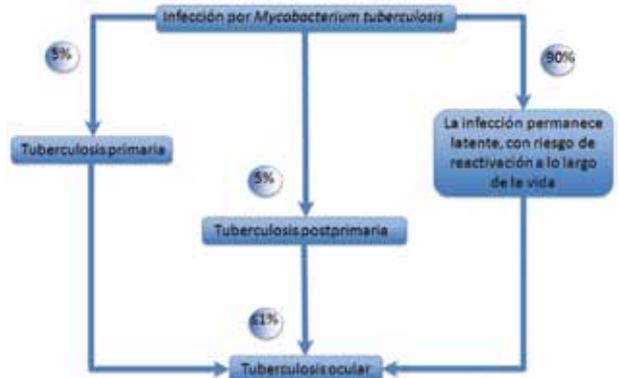


Fig. 1: Historia natural de la infección tuberculosa [Adaptado de Bodaghi B, LeHoang P (33)].

gular predilección por el tejido uveal, especialmente coroides y cuerpo ciliar, dada la mayor perfusión capilar y por tanto la mayor biodisponibilidad de oxígeno (lo que explica también su afinidad por el apex pulmonar) (34,35).

Aunque diversos modelos animales han permitido mejorar el conocimiento de los procesos patogénicos responsables de la TB pulmonar, el conocimiento experimental de la TB ocular es escaso. Si bien se ha logrado reproducir la TB ocular en diversos animales (conejos, primates, cobayas...), hasta el año 2009 sólo se había conseguido mediante la inoculación directa del bacilo en el globo ocular (TB ocular primaria) o a través de la carótida interna (36,37). En ese año se publica el primer modelo animal de TB (38) en el que se reproduce el mecanismo de transmisión más frecuente en los seres humanos: la inhalación de partículas en aerosol y su posterior diseminación hematogena a otros tejidos (TB ocular secundaria). Además, el trabajo reconoce por primera vez el papel de la terapia antituberculosa (TAT) en la prevención de la enfermedad tras el contacto. En el grupo de cobayas no tratado previamente con TAT, el 100% (6/6) presentaron lesiones pulmonares y esplénicas, si bien sólo el 42% de los ojos (5/12) presentaron lesiones granulomatosas compatibles, en presencia bien de una tinción Ziehl-Neelsen (ZN) positiva o una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva para *M. tuberculosis*, siendo las lesiones similares a las descritas en seres humanos. En el grupo tratado profilácticamente con TAT, ningún ojo mostró inflamación granulomatosa, si bien el 50% presentaron una infiltración linfocitaria leve a nivel uveal. Esta infiltración podría reflejar una inflamación residual o una respuesta inmune a componentes bacterianos (esta evidencia justificaría a su vez la indicación de complementar la TAT con esteroides sistémicos) (38).

Apenas dos años después de la publicación del artículo de Rao NA y Albin TA (38), los mismos autores publican un interesante trabajo experimental (39) siguiendo el mismo modelo animal y el mismo mecanismo de transmisión. En este caso tratan de evaluar la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) no sólo a nivel de los granulomas pulmonares, sino también a nivel del epitelio pigmentario de la retina (EPR), tras la diseminación de *M. tuberculosis* en las cobayas. El estudio histopatológico mostró un engrosamiento coroideo con inflamación granulomatosa y necrosis central, sin evidencia de bacilos en los sucesivos cortes. Estos hallazgos parecen consistentes con las evidencias previas, que han revelado la capacidad de los macrófagos (40), pero también de los linfocitos T (LT) (41), de estimular in vitro la expresión de VEGF en respuesta a los derivados de la tuberculina. También se ha demostrado que el EPR constituye una fuente de VEGF (42), responsable a su vez del mantenimiento del tejido coroideo. Del mismo modo, la presencia de hemorragias en las cuatro cobayas parece confirmar el aumento de la permeabilidad vascular inducido por el VEGF (43). Los autores proponen dos potenciales mecanismos de estimulación del factor de crecimiento: el inducido por los propios mediadores inflamatorios y/o el generado por la oclusión vascular y consecuente hipoxia debida a la inflamación local. Por otro lado, aunque no consideran que el VEGF pueda constituir un buen marcador local de inflamación, al estar influenciado por numerosos estímulos, sí puede constituir una futura diana terapéutica, para reducir el daño tisular causado por *M. tuberculosis* (39).

Uveítis por hipersensibilidad y uveítis infecciosa

En el globo ocular las manifestaciones de la TB son diversas y heterogéneas. Basándose en los mecanismos patogénicos subyacentes, existen fundamentalmente tres formas de enfermedad (tabla 2): aquellas debidas a la invasión del tejido ocular por el propio bacilo, las secundarias a mecanismos de hipersensibilidad frente a antígenos (Ag) de *M. tuberculosis* en presencia de bacilos viables o bien en ausencia de éstos. La presencia de micobacterias desencadenaría una respuesta de hipersensibilidad retardada o diferida que daría lugar a su vez a la formación de granulomas idénticos a los descritos en otras localizaciones (35).

TABLA 2. MECANISMOS PATOGENICOS PROPUESTOS EN LA TB OCULAR
[Adaptado de Tabbara KF (35)]

Mecanismo	Manifestación clínica
Reacción inmunológica a Ag <i>M. tuberculosis</i>	Flictenulosis Vitritis Uveítis anterior Queratitis intersticial Vasculitis retiniana
Invasión tisular por <i>M. tuberculosis</i>	Endoftalmitis endógena Coriorretinitis Escleritis nodular
Reacción inmunológica e invasión tisular	Ciclitis Coroiditis Coroiditis multifocal Coriorretinitis

Dado que la manifestación clínica más frecuente de la TB ocular es la UTB (44), ésta constituye el principal modelo para estudiar sus mecanismos patogénicos. Desde hace décadas, pero aún en la actualidad, se discute el papel del propio bacilo como patógeno frente a su capacidad para inducir reacciones de hipersensibilidad como causa de la inflamación intraocular. Son varias las evidencias que apoyan ambas teorías y que han llevado a muchos autores a tratar de clasificar dichas manifestaciones clínicas según el mecanismo preciso dominante (tabla 2).

Uveítis infecciosa

En el año 2006 se logró por primera vez la identificación de bacilos tuberculosos a nivel del EPR en una paciente con panuveítis sin otros hallazgos sistémicos (45). El estudio histológico del globo enucleado reveló una inflamación uveal de naturaleza granulomatosa, con necrosis retiniana y del EPR. En las células necróticas del EPR la tinción ZN permitió identificar numerosos bacilos, siendo también positiva la PCR para *M. tuberculosis*. El EPR parece por tanto ser el asiento ocular de los bacilos tuberculosos en estado de latencia y el origen de posibles reactivaciones. Aunque la causa exacta de esta preferencia es desconocida, sí es sabido que el EPR comparte no sólo muchas funciones sino también ciertas características morfológicas con los macrófagos. Estudios posteriores han reconocido la dificultad y laboriosidad del proceso de identificación de bacilos en las muestras histológicas de ojos enucleados (45,46).

Aunque en la actualidad son muchos los casos de TB ocular con PCR positiva en las muestras de humor acuoso (HA) o vítreo (HV), como los mismos autores

reconocen, la identificación y amplificación de su ADN no implica necesariamente la presencia de una infección activa (47). La persistencia del genoma de *M. tuberculosis* en el interior de los macrófagos generaría una reacción inflamatoria con diversas manifestaciones clínicas (47). Su identificación mediante PCR en membranas epirretinianas (MER) de pacientes con enfermedad de Eales (48) cuestiona, no obstante, el clásico concepto de hipersensibilidad atribuido a esta enfermedad, otorgando también valor al papel del propio bacilo en el desarrollo del proceso (48).

Uveítis por hipersensibilidad

El ojo es un órgano con claro privilegio inmunitario, lo que le proporciona una singular relación con el sistema inmune. Este privilegio inmunitario es un fenómeno complejo que implica a muy diversos componentes, entre ellos la barrera hematorretiniana, la capacidad de inhibición local de las células inmunitarias o el papel destacado de los LT reguladores. Si bien es conocido el mecanismo de selección y tolerancia que se realiza a nivel central, con cierta frecuencia esta selección negativa fracasa en la completa eliminación de células autorreactivas, que escapan también de los mecanismos de tolerancia periférica al encontrarse «secuestrados» en el ojo (49).

Se ha estudiado la influencia de la inflamación intraocular, específicamente inducida por *M. tuberculosis* sobre el privilegio inmunitario del ojo (50). Así, se ha demostrado que, a diferencia de otros modelos (como la uveítis inducida por endotoxinas), éste produce una alteración de ese privilegio al lesionar específicamente la capacidad del ojo para promover tolerancia local (*anterior chamber associated immune deviation* o ACAID) sin afectar a otros componentes (50).

Quizás el modelo más conocido de uveítis experimental autoinmune (EAU) sea aquel basado en el empleo de ciertos Ag retinianos como la proteína interfotorreceptora de unión a retinoide (IRBP) o el antígeno S retiniano (S-Ag) en el adyuvante de Freund completo. Aunque su empleo se remonta décadas atrás en la creación de modelos experimentales de autoinmunidad, los mecanismos de acción de los adyuvantes completo (CFA) e incompleto (IFA) de Freund, aún no son bien conocidos (51). El IFA es esencialmente un aceite de parafina que contiene manoleato como agente surfactante. La adición de micobacterias destruidas mediante calor convierte a este preparado en el CFA. Aunque el CFA no es cru-

cial ni imprescindible en todos los modelos experimentales de autoinmunidad, la respuesta que genera es claramente superior a la provocada por el IFA. En el caso de las artritis inducidas por adyuvantes, se han podido aislar clones de LT capaces de reconocer epítomos de las proteínas de choque térmico (*heat shock proteins* o HSP) de las micobacterias como la hsp65, de tal forma que los anticuerpos (Ac) y LT capaces de reconocer estos epítomos podrían inducir una reactividad cruzada con epítomos de HSP del propio huésped, causando inflamación (49,51).

No se debe obviar que los simples componentes del IFA no son inmunológicamente ni farmacológicamente inertes y que por sí mismos pueden estimular la inmunidad innata, induciendo la expresión de citoquinas como el TNF α o de especies reactivas del oxígeno. No obstante, los aspectos más polémicos y cuestionados siguen siendo aquellos relacionados con la capacidad de inmuno-adyuvancia de las sustancias micobacterianas (52-55,56-58) Así, actualmente se reconoce dicha capacidad en moléculas muy diversas (tabla 3) (51).

Freund sugirió tres categorías de acción para su complejo: la prolongación de los Ag en el lugar de inoculación, su transporte más efectivo al sistema linfático así como una tercera categoría correspondiente a otros mecanismos sin identificar. Al margen de que los vehículos oleosos puedan o no prolongar el tiempo de permanencia de los Ag (concepto clásicamente aceptado aunque nunca demostrado), sí se ha demostrado que los extractos purificados del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) por sí mismos son capaces de acelerar la maduración de las células dendríticas (que actuarían a su vez como células presentadoras de Ag) (51).

Recientemente se han publicado los resultados del estudio de los linfocitos periféricos en un caso de uveítis anterior granulomatosa bilateral en una paciente tratada con BCG por un carcinoma vesical (61). Los estudios sobre estos cultivos de linfocitos expuestos a Ag retinianos (como S-Ag e IRBP), derivado proteico purificado de *M. tuberculosis* (PPD) y otros Ag comunes (como la ovoalbúmina y el toxoide tetánico), han confirmado el estímulo inmunitario que ejerce la micobacteria atenuada, detectándose incrementos en las concentraciones de diversas citoquinas como la interleucina (IL) 2, IL-4, IL-10, IL-6, IL-8, IL-17, factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos, interferón gamma (IFN γ), TNF α ... En el carcinoma de vejiga, las micobacterias vivas se fijan a las células tumorales mediante integritas, induciendo inflamación con infiltración de macrófa-

TABLA 3. PAPEL PATOGENICO DE LAS MOLÉCULAS Y SUSTANCIAS MICOBACTERIANAS
[Adaptado de Gorocica P et al (59)]

Molécula	Patogénesis
<i>Muramil dipéptidos</i>	Pueden sustituir a las propias micobacterias del CFA en algunos casos. Inducen la hematopoyesis.
<i>Lipooligosacáridos</i>	Ag de superficie. Participa en la unión a receptores del macrófago.
<i>Glicopeptidolípidos</i>	Inducción TNF α y prostaglandina E2 en macrófagos. Inhibe respuesta linfoproliferativa.
<i>Ácidos micólicos</i>	Evita la destrucción del bacilo al inhibir la fusión fagosoma-lisosoma.
<i>Dimicolato trehalosa</i> (factor cuerda)	Efecto inmunomodulador. Induce producción de TNF α y a su través, la formación de granulomas. Toxina tumoricida.
<i>Lipoarabinomanano</i>	Estimula el TLR-2* (activa LT). Puede transferirse a la superficie para ser presentado en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), induciendo la síntesis de citoquinas.
<i>HSP</i>	Potente efecto biológico. Función de chaperones (aumentan su expresión para salvaguardar la integridad de las proteínas celulares en condiciones de estrés). Pueden pasar al medio extracelular y unirse a TLR* (como hsp60 y TLR-4), induciendo un estímulo sobre los macrófagos similar al inducido por lipopolisacáridos bacterianos.

(*) **NOTA:** Los *toll-like receptor* (TLR) son una familia de receptores que reconocen distintos patrones moleculares asociados a patógenos. Se han identificado 11 subtipos en humanos y 13 en ratones. Así, por ejemplo, el TLR-2 reconoce lipoproteínas y peptidoglicanos como los de las micobacterias y bacterias grampositivas. El TLR-3 identifica ciertos patrones víricos mientras que el TLR-4 identifica las endotoxinas de las bacterias gramnegativas y el TLR-9 componentes comunes a virus y bacterias. Estos receptores constituyen la primera línea de defensa frente a muchos patógenos y juegan un papel esencial en la inmunidad innata mediante la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) y otras vías que conducen a la expresión de citoquinas proinflamatorias (56,60).

gos, LT, linfocitos B (LB) y células *natural killer* (NK), con estímulo de diversas citoquinas. Estas respuestas locales también pueden tener repercusión sistémica con aumento de la producción de LT específicos y de Ac, lo que puede ser causa, entre otros, de artritis y uveítis. El bajo porcentaje de pacientes que presentan estos cuadros entre todos los tratados parece reflejar la influencia de la predisposición genética en algunos individuos, ligados con ciertos Ag del CMH. La infección por *M. tuberculosis* en los tejidos oculares causa uveítis, aunque no es precisa la infección intraocular. Así, la infección sistémica (pulmonar o de otro origen) puede causar inflamación ocular por una respuesta cruzada como la observada con BCG en la que los LT reconocerían proteínas oculares como Ag micobacterianos (fenómeno conocido como mimetismo molecular). En estos casos se ha podido demostrar una respuesta inmunitaria (expresión de citoquinas aumentada) a autoAg retinianos, confirmándose, además, la homología entre la secuencia de estas moléculas y las proteínas del BCG (61). Del mismo modo también se ha publicado un caso de panuveítis bilateral en una paciente sometida

previamente a la prueba de Mantoux mediante la administración intradérmica de PPD, con recurrencia y agravamiento del cuadro tras una nueva exposición (62). En este caso parece probable que el PPD administrado en el pasado a la paciente la hubiera sensibilizado, de forma que sucesivas exposiciones generaran reacciones de hipersensibilidad cada vez más severas (62).

En resumen, las citoquinas más importantes en la respuesta inmunitaria al bacilo tuberculoso son el IFN γ , IL-6, IL-12 y TNF α . Respecto a esta última, se ha podido demostrar que los ratones *knock-out* para TNF α carecen de la capacidad para formar granulomas y evitar la diseminación de la bacteria (63). Esta evidencia experimental permite justificar la mayor susceptibilidad de los pacientes sometidos a terapias biológicas con antagonistas de dicha citoquina al padecimiento de TB. Por otro lado, la susceptibilidad genética también parece ser un factor determinante, de tal modo que los sujetos con predominio de la respuesta Th1 suelen presentar una mayor protección frente a la enfermedad, frente a la susceptibilidad de aquellos con predominio Th2.

MANIFESTACIONES DE LA TUBERCULOSIS: UVEÍTIS TUBERCULOSA

El espectro clínico de la TB ocular es muy amplio (tabla 4) y sus manifestaciones están influenciadas por diversos factores como el estado inmunitario del huésped, la localización de la infección y la virulencia del microorganismo (64). Como la sífilis, la TB es capaz de simular cuadros clínicos muy diferentes, no sólo en sus manifestaciones sino también en sus etiologías (35,44).

Uveítis anterior

La UTB es la forma más frecuente de presentación de la TB ocular. Aunque en la mayoría de los casos se trata de panuveítis o uveítis posteriores, un pequeño porcentaje de los casos se manifiestan como cuadros de uveítis anterior (UA) aislada (44). La UA tuberculosa suele cursar de forma insidiosa, lentamente progresiva, con tendencia a la cronicidad y/o la recurrencia, si bien en algunos pacientes el curso puede ser agudo. Aunque por definición se trata de una UA granulomatosa, es posible que curse sin los hallazgos característicos de este tipo de inflamación. Del mismo modo, aunque en la mayoría se presenta como un cuadro bilateral más o menos simétrico, también hay casos de afectación unilateral (44).

Con frecuencia el iris presenta una infiltración granulomatosa nodular, bien en el contorno pupilar (nódulos de Koeppe), en su tercio medio (nódulos de

Busacca), o en el ángulo iridocorneal. Con el tiempo estos nódulos tienden a pigmentarse y vascularizarse, habiéndose descrito atrofiyas de iris esenciales similares a las descritas en uveítis infecciosas de otras etiologías. La UTB suele manifestarse además con precipitados en grasa de carnero (que también tienden a pigmentarse con el paso del tiempo), sinequias posteriores y grados variables de iridociclitis (aunque puede existir reacción fibrinoide el hipopion es poco frecuente) (35,44).

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio retrospectivo de casos de presunta UTB en India, con el objetivo de identificar aquellos hallazgos clínicos que permitirían predecir una etiología tuberculosa (65). Si bien se analizaron diversos signos (entre ellos las características de los precipitados, de las sinequias posteriores o de la afectación coriorretiniana), sólo tres de los signos estudiados mostraron significación estadística: las sinequias de base ancha (frente a aquellas de aspecto filiforme), la vasculitis retiniana (en presencia o ausencia de lesiones coroideas) y la coroiditis serpigínosa-like (CS-L); siendo las sinequias posteriores de base ancha el signo clínico con mayor valor predictivo. En este trabajo de Gupta y Bansal, la probabilidad post-test de TB se elevaba del 47% al 79% en presencia de sinequias posteriores de base ancha, siendo mayor el incremento (del 90% y 93% respectivamente) en el caso de vasculitis retiniana con o sin coroiditis, y CS-L. Aunque ninguno de los signos descritos debe ser usado como una herramienta de screening, la combinación de todos ellos eleva de forma notable la sospecha clínica. No

TABLA 4. ESPECTRO CLÍNICO DE LA TB OCULAR [Adaptado de Tabbara K35 (6)]

Estructura ocular	Manifestación clínica
Párpados	Absceso «frío»
Conjuntiva	Granuloma conjuntival, conjuntivitis
Esclera	Escleritis necrotizante focal, escleritis nodular, escleroqueratitis, epiescleritis, escleritis posterior
Córnea	Flictenulosis, queratitis intersticial, queratitis ulcerativa periférica, infiltrados corneales
Cuerpo ciliar	Granulomas, ciclitis
Úvea	Uveítis anterior aguda o crónica, granulomatosa o no granulomatosa
Vítreo	Vitritis
Coroides	Coroiditis, coriorretinitis, tubérculos y tuberculomas coroideos
Retina	Retinitis, retinocoroiditis, vasculitis retiniana
Nervio óptico	Papilitis, neuritis óptica, neuritis retrobulbar
Órbita	Granulomas y masas orbitarias
Glándula lagrimal	Granulomas

obstante, su baja sensibilidad y valor predictivo negativo no permiten excluir dicha etiología aún en ausencia de todos ellos (65).

Uveítis intermedia, posterior y panuveítis

La UTB suele presentarse como una uveítis posterior o panuveítis (44). Los hallazgos más frecuentes de la TB intraocular incluyen los focos de coroiditis (solitarios o múltiples) y la vasculitis retiniana. Los nódulos coroideos sugieren una diseminación hematológica de los bacilos mientras que clásicamente la vasculitis se ha reconocido como un modelo de hipersensibilidad a Ag bacilares (66). La UTB también puede simular una uveítis intermedia, en presencia de vitritis, uveítis crónica leve a moderada, opacidades tipo snowball y más raramente, snowbanks, granulomas periféricos retinocoroideos y vasculitis. Con frecuencia el cuadro es bilateral y se presenta con edema macular quístico (EMQ) (44).

Tubérculos y tuberculomas coroideos

Constituyen la manifestación más frecuente de la UTB y suelen representar la diseminación hematológica del bacilo (3,34,35,44,64). Estos focos coroideos (tubérculos) pueden ser uni o bilaterales y en la mayoría de los casos se presentan en número inferior a cinco. Se trata de lesiones sobreelevadas, circunscritas, de color amarillento, con tamaño variable (0,2-3 mm) y preferencia por el polo posterior, aunque

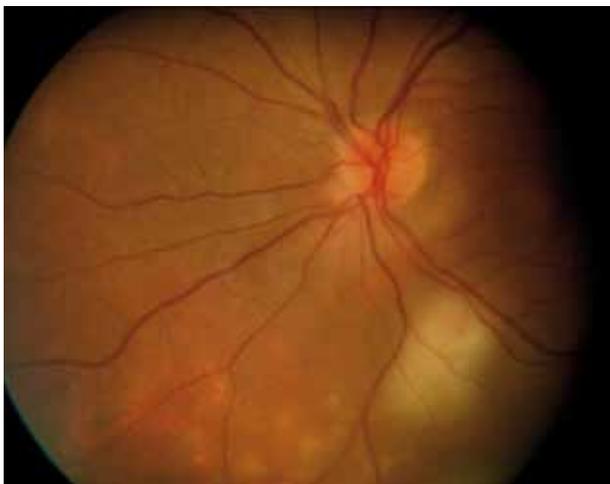


Fig. 2: Tuberculoma coroideo en paciente con uveítis posterior tuberculosa. Obsérvese el desprendimiento exudativo circunscrito a la lesión.

también pueden asentar en la periferia (64). La retina suele verse comprometida, bien por extensión corioidea, bien por diseminación hematológica; y sus manifestaciones son variables, desde vitritis a retinitis y vasculitis, habiéndose relacionado con la patogenia de la enfermedad de Eales (67). Las lesiones en general son progresivas, múltiples y con tendencia a la formación de cicatrices y atrofia coriorretiniana, con migración y proliferación del EPR en fases de inactividad. En algunos casos esta coroiditis puede simular una epitelopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda (EPPMPA) o incluso por su morfología y tendencia a la cicatrización y atrofia, a una coroiditis serpigiosa (CS) (35).

Los tubérculos coroideos pueden presentarse en asociación con formas diversas de TB sistémica, incluyendo formas miliares (67,68), pero también en ausencia de otros hallazgos (69). La ausencia de datos de TB pulmonar o de otra localización no excluye, por tanto, la posibilidad de TB ocular, como sucede en el 60% de los casos de TB extrapulmonar (69). Por otro lado, y al igual que sucede con las formas de UA, el TAT parece disminuir el número de recurrencias, limitando incluso la progresión de las lesiones (29,35).

Se denomina tuberculoma a aquella lesión aislada de tamaño entre 4-14 mm, resultado de una rápida progresión y posterior liquefacción de los bacilos tuberculosos. Estos tuberculomas pueden simular un tumor intraocular y con frecuencia presentan un desprendimiento exudativo circunscrito (fig. 2). En algunos casos y dada su gran actividad, pueden abrirse a la cavidad vítrea o bien causar una perforación ocular espontánea. En individuos inmunodeprimidos las lesiones pueden presentarse como verdaderos abscesos subretinianos con mínima reacción vítrea (35,64). Estos abscesos son granulomas necrotizantes que pueden ser a su vez origen de una proliferación angiomasiosa retiniana con riesgo de neovascularización corioidea (44).

Coroiditis serpigiosa-like

Con frecuencia la TB ocular puede presentarse como lesiones coriorretinianas multifocales y progresivas que simulan una CS (3,64,66,70).

La etiopatogenia de la CS es aún hoy objeto de debate. Junto a las teorías autoinmune, degenerativa y vascular, el papel de los agentes infecciosos constituye en la actualidad uno de los principales temas de discusión entre los expertos. Se han propuesto nume-

rosos agentes infecciosos, ocupando entre todos ellos un lugar destacado *M. tuberculosis*. Desde las primeras asociaciones con la micobacteria publicadas en los años setenta (71), muchos autores han defendido el tratamiento de la CS con TAT. Desgraciadamente, los resultados de dicho tratamiento son variables. La CS-L, a diferencia de la CS clásica, progresa de forma invariable pese a la administración de los esteroides y agentes inmunosupresores, hallazgo que debería orientar hacia este posible diagnóstico.

Recientemente se han identificado varios hallazgos clínicos que podrían facilitar el diagnóstico diferencial entre la CS clásica y la CS-L tuberculosa (72). Esta distinción resulta crucial, pues en el primer caso estaría indicada una pauta de inmunosupresión especialmente agresiva que podría tener consecuencias devastadoras en el caso de existir una enfermedad subyacente como la TB. En el subgrupo de pacientes con presunta TB ocular, se evidenció una mayor frecuencia de vitritis (en general leve y limitada al vítreo anterior), las lesiones eran frecuentemente unilaterales y con mayor tendencia a la multifocalidad e incluso a la afectación de la retina periférica. Al margen de estos hallazgos clínicos, todos ellos procedían de zonas endémicas de TB, todos mostraron resultados positivos en el estudio sistémico (Mantoux y radiografía de tórax) y en todos ellos se prescribió TAT, sin recurrencias en el seguimiento posterior (72).

Vasculitis retiniana

La vasculitis retiniana se ha descrito en los últimos años en numerosas publicaciones, muchas de ellas llevadas a cabo en grupos de población asiática (64,73), demostrándose su asociación con la presencia de lesiones pulmonares activas o cicatriciales compatibles con TB. Esta sospecha etiológica parece reforzada por la rápida respuesta al TAT así como por el riesgo de TB diseminada que presentan estos pacientes cuando se decide iniciar un tratamiento esteroideo (64). La vasculitis retiniana tuberculosa se presenta como una periflebitis obliterante que puede afectar a todos los cuadrantes retinianos, pudiendo simular incluso una obstrucción de vena central (3). A este respecto, aunque se ha descrito el desarrollo de obstrucciones vasculares venosas en pacientes con sospecha de TB latente y respuesta del edema macular (EM) secundario al TAT (74), su presencia sin otros signos inflamatorios (UA, vasculitis o vitritis) es infrecuente. Estos fenómenos obstructivos vasculares

podrían deberse a la compresión ejercida por los tubérculos coroideos y/o retinianos (74).

Con frecuencia las lesiones coriorretinianas tuberculosas se acompañan de grados variables de vasculitis, que pueden ser su única manifestación. Esta vasculitis suele ser parcheada y puede afectar tanto a las arteriolas como a las venas, predominando la periflebitis sobre la arteritis. La papilitis, así como el EMQ y la vitritis son signos frecuentes (35,44,64).

Estas formas de vasculitis se han considerado clásicamente debidas a hipersensibilidad frente a Ag bacterianos, si bien se ha llegado a aislar el genoma de *M. tuberculosis* no sólo en fluidos oculares sino también en muestras tisulares obtenidas mediante vitrectomía pars plana (VPP) como las MER (35,64). No obstante, aún hoy se discute si las lesiones vasculíticas contienen sólo un infiltrado estéril o bien bacilos tuberculosos activos (75).

También sigue sin determinarse en la actualidad si la enfermedad de Eales es el resultado de una TB ocular o bien obedece a diversas etiologías, entre éstas la TB (33). Inicialmente, durante la fase inflamatoria, los pacientes presentan una perivasculitis retiniana predominantemente periférica. Posteriormente se produce la fase isquémica, que conduce a la esclerosis y hialinización de los vasos y finalmente al desarrollo de neovasos retinianos durante la fase proliferativa (fig. 3). El sangrado recurrente de estos neovasos es causa de hemorragias vítreas y desprendimientos de retina traccionales. En cuanto a las manifestaciones retinianas, las arteriolas se afectan de forma simultánea a las venas. Es caracte-

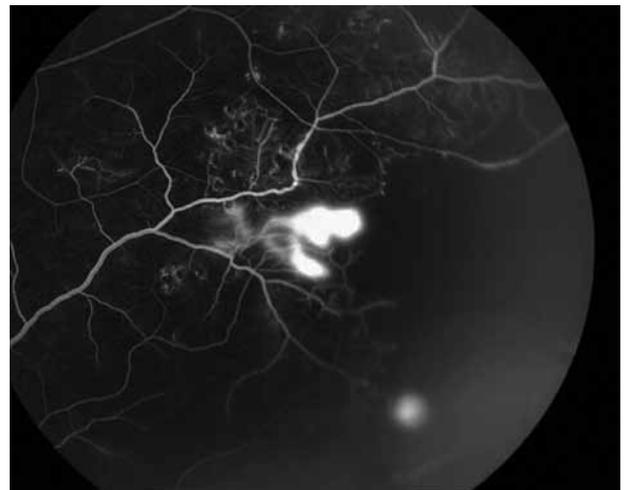


Fig. 3: Angiografía fluoresceínica en paciente con enfermedad de Eales. Obsérvese la intensa isquemia periférica que determina la formación de prominentes neovasos en zonas adyacentes.

rística la afectación de varios cuadrantes, con exudación en torno a los vasos y hemorragias superficiales abundantes que pueden simular una obstrucción de rama venosa. Los signos de perivasculitis activa sólo se identifican en un 5% de los casos, aunque pueden apreciarse parches de atrofia coriorretiniana próximos a las venas afectadas. Las alteraciones maculares son infrecuentes (18%), siendo la manifestación más común el EM. Otros hallazgos incluyen las MER, hemorragias subhialoideas, agujeros maculares y fibrosis submacular. Pese a ser un proceso conocido desde antiguo, tanto su definición como etiología son aún hoy objeto de debate entre la comunidad científica. Clásicamente, la enfermedad se ha relacionado con la TB (34,36,37,76-81), existiendo en algunos casos, incluso, evidencias patológicas (82,83) que no han podido ser reproducidas por otros autores (36,37). Más recientemente se han obtenido resultados positivos en la PCR de muestras de HV (84) y MER (48), sin obtener, no obstante, crecimiento en los cultivos. La frecuente asociación con resultados positivos en la prueba de Mantoux en estos pacientes (42-98%) (85,86) también ha permitido establecer una relación entre el proceso y los fenómenos de hipersensibilidad a proteínas de la micobacteria, si bien, un reciente estudio de casos y controles realizado en India (87), no ha obtenido resultados estadísticamente significativos.

Edema macular

La incidencia de edema macular asociado a UTB es muy variable entre los distintos estudios, aunque indudablemente mayor en el caso de uveítis que afecten al segmento posterior. Torres y Calonge (88) publicaron el primer caso de EM unilateral como única manifestación ocular en una paciente con hallazgos de TB pulmonar (Mantoux y cultivo positivo en esputo con lesiones residuales en la radiografía de tórax). El EM resolvió tras 6 meses de TAT, sin producirse nuevas recurrencias al cabo de dos años de seguimiento.

Neurorretinitis y neuropatía óptica

Las manifestaciones neurooftalmológicas de la TB son muy diversas e incluyen, entre otras: tubérculos papilares, papilitis, papiledema por aumento de la presión intracraneal, neuritis óptica y retrobulbar, neurorretinitis, aracnoiditis del quiasma óptico, pará-

lisis de nervios motores oculares, defectos pupilares y atrofia óptica (44,67). En general, la neuropatía tuberculosa es una complicación reconocida de la TB sistémica, al igual que las endoftalmitis endógenas, y puede deberse a una infección directa o bien obedecer a un mecanismo de hipersensibilidad (33,44).

La forma más frecuente de manifestación es la neuropatía óptica retrobulbar, que suele observarse como complicación de meningitis tuberculosas (35). Con menos frecuencia, una neurorretinitis puede preceder a la aparición de coroiditis multifocal con desprendimiento neurosensorial (DNS) o complicar un caso de vasculitis retiniana (64).

Endoftalmitis y panoftalmitis

En pacientes con enfermedad sistémica grave la TB ocular puede manifestarse como una endoftalmitis endógena de curso rápidamente progresivo y frecuentemente fulminante pese al inicio del TAT (64). Suele producirse en individuos con gran compromiso inmunitario, especialmente en aquellos que reciben altas dosis de esteroides u otros inmunosupresores, sin la correcta cobertura antituberculosa (35,64,67). En los niños estas panuveítis pueden ser causa de leucocoria, planteando diagnóstico diferencial con diversas entidades, entre ellas el retinoblastoma (35), aunque también en el caso de los adultos estas formas infrecuentes de TB intraocular pueden simular tumores intraoculares (67,89).

Constituyen formas de muy rápida progresión, con tendencia a la perforación ocular o la calcificación escleral y frecuente evolución a ptisis bulbi (35,44). En las muestras de ojos enucleados y eviscerados se ha podido demostrar la presencia de bacilos tuberculosos (44).

DIAGNÓSTICO

Definición de tuberculosis ocular y criterios diagnósticos

El diagnóstico de la TB ocular se ve seriamente dificultado por la ausencia de uniformidad de criterios así como por la gran heterogeneidad de sus manifestaciones (44). Por otro lado, la mayor parte de los pacientes no presenta historia de TB y en más de la mitad, la radiografía (Rx) de tórax es rigurosamente normal (33). Para muchos autores ha de existir alguna evidencia sistémica de TB (alteraciones compatibles

TABLA 5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE TB OCULAR [Adaptado de Gupta V y Gupta A (44)]

Diagnóstico	Descripción
TB ocular presunta	Hallazgos clínicos compatibles (uveítis, coroiditis, vasculitis...) y al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> – Evidencias de TB sistémica: Mantoux positivo, lesiones activas o cicatriciales en Rx simple de tórax y/o TB extrapulmonar activa confirmada por técnicas microbiológicas. – Exclusión de otras causas de uveítis y respuesta positiva al test terapéutico con 4 fármacos durante 4-6 semanas.
TB ocular definitiva	Hallazgos clínicos compatibles y al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> – Demostración de bacilos en microscopía o aislamiento de <i>M. tuberculosis</i> en cultivo de muestras oculares. – PCR positiva para la secuencia IS6110 en muestras intraoculares.

en la Rx de tórax, un resultado positivo en la prueba de Mantoux...), si bien el diagnóstico sólo puede ser confirmado mediante la identificación y aislamiento del patógeno (44).

En la mayor parte de los casos el diagnóstico se establece en base a una sospecha clínica, que se ve refrendada por evidencias complementarias y en algunos casos, por la identificación de la micobacteria en los medios intraoculares (44). Resulta esencial un alto índice de sospecha clínica, especialmente en regiones de baja incidencia de TB (33). Aunque han sido muchos los intentos de establecer un protocolo diagnóstico, aún hoy se carece de uno universalmente aceptado por la comunidad científica y no existen criterios bien definidos que permitan establecer un diagnóstico definitivo. Por ello en muchos casos se emplea el término de TB ocular «presunta», al haberse excluido otras etiologías pero sin haberse podido demostrar de forma fehaciente la causa tuberculosa. El diagnóstico de la TB ocular se basa en la presencia varios indicadores (tabla 5) (44).

El diagnóstico de TB ocular definitiva es infrecuente por varios factores: la dificultad para obtener un volumen suficiente de muestra para aislar el patógeno, el tiempo necesario para disponer de un resultado en los medios de cultivo convencionales (entre 4-8 semanas en el medio Löwestein-Jensen), así como por la potencial morbilidad asociada a la obtención de muestras tisulares mediante VPP. Por esta razón, aún en la actualidad muchos casos de TB ocular siguen constituyendo un diagnóstico presuntivo (3).

Diagnóstico diferencial

La TB ocular plantea diagnóstico diferencial con muy diversas etiologías, dada su capacidad para simular diferentes cuadros clínicos (35,44):

- Cuadros que pueden simular tuberculomas coroides: lúes, sarcoidosis, brucellosis...
- Neoplasias intraoculares (46,89): retinoblastoma, melanoma uveal, linfoma, metástasis...
- Cuadros que simulan coroiditis focales o difusas: toxoplasmosis (90), histoplasmosis, coroiditis multifocal y panuveítis, coroiditis serpiginoza, EPPMPA, coriorretinopatía en perdigonada, oftalmia simpática, Vogt-Koyanagi-Harada, borreliosis, coroiditis punctata interna...
- Cuadros que simulan vasculitis tipo Eales: Behçet, leucemia, esclerosis múltiple, lupus, Wegener, enfermedad de Coats, retinitis viral, macroaneurisma retiniano, vasculitis retiniana idiopática...

Sospecha clínica

En el diagnóstico de la TB ocular resulta esencial la presencia de una alta sospecha clínica (3). Un retraso en el diagnóstico y el tratamiento del proceso puede resultar en una pérdida visual irreparable pero también en un compromiso vital. Este diagnóstico ha de considerarse ante cualquier caso de uveítis crónica con signos compatibles y con tendencia a la recurrencia o incluso al agravamiento con el tratamiento esteroideo o inmunosupresor. La mayor parte de los pacientes no presentan evidencias de afectación sistémica, de tal forma que la ausencia de hallazgos de TB pulmonar no excluye el diagnóstico de TB ocular, como sucede en el 60% de los casos (3).

Signos predictivos

Las características clínicas de la UTB suelen incluir un grado leve de UA e infiltración vítrea. La

manifestación más frecuente es la coroiditis con presencia de tubérculos en número variable (44). Suele existir un cierto grado de periflebitis con tendencia en algunos casos a la oclusión periférica y a la neovascularización (91).

Como ya se ha reseñado la presencia de sinequias de base ancha, la vasculitis asociada o no a focos coroideos y la CS-L constituyen los tres signos predictivos más importantes ante una sospecha de UTB, especialmente cuando se presentan de forma conjunta (65).

Utilidad de las pruebas complementarias

Angiografía fluoresceínica y verde indocianina

La angiografía fluoresceínica (AFG) clásicamente ha constituido la principal prueba complementaria en el diagnóstico de las uveítis posteriores como la UTB, si bien muchos otros instrumentos han demostrado su utilidad, algunos de forma muy reciente, en el diagnóstico y monitorización de esta patología (44).

Los tubérculos coroideos se presentan en la AFG como lesiones hipofluorescentes en los tiempos precoces de la prueba e hiperfluorescentes en los tiempos tardíos. Las lesiones inactivas y cicatriciales muestran un patrón de hiperfluorescencia por un mecanismo «ventana». Con frecuencia pueden observarse áreas hiperfluorescentes con difusión tardía correspondientes a las zonas de DNS. La AFG también es útil en el diagnóstico de membranas neovasculares que pueden presentarse a lo largo del curso evolutivo o de forma intercurrente (44).

En el caso de la CS-L, las lesiones activas muestran una hipofluorescencia precoz con tinción tardía mientras que las inactivas se presentan hiperfluorescentes o bien hipofluorescentes por bloqueo del colorante como consecuencia de la proliferación del EPR. La AFG permite, asimismo, identificar áreas de vasculitis por la tinción y fuga de los vasos afectados, así como zonas de isquemia y neovascularización secundarias a vasculitis oclusiva periférica (3,44).

La *angiografía con verde indocianina* (ICGA) resulta especialmente útil para detectar lesiones coroideas subclínicas no evidenciables mediante la exploración fundoscópica, como sucede en muchos casos de UTB (3,33,44). Las lesiones se presentan como focos hipofluorescentes que se vuelven hiper, o más frecuentemente isofluorescentes en tiempos tardíos, y que pueden acompañarse de tinción y dilatación difusa o focal de los vasos coroideos adyacentes. Esta

prueba muestra un interés adicional en los casos de CS-L, para el control y seguimiento de los pacientes. Las lesiones inactivas presentan una hipofluorescencia mantenida y de bordes nítidos, mientras que las lesiones activas presentan una hipofluorescencia de bordes poco definidos (44). Para algunos autores (29) la ICGA representa el mejor predictor en el diagnóstico y el seguimiento terapéutico de los pacientes con TB ocular. En el año 1999, Wolfensberger (92) publicó las características diferenciales de cuatro patrones angiográficos en la ICGA de pacientes con presunta TB ocular (tabla 6).

TABLA 6. PATRONES DE UTB EN ICGA
[Adaptado de Bodghi (36) y Wolfensberger (92)]

- Áreas hipofluorescentes en fases precoces e intermedias que se vuelven iso o hiperfluorescentes (tipo 1) o se mantienen hipofluorescentes (tipo 2) en los tiempos tardíos.
- Múltiples spots focales hiperfluorescentes en tiempos intermedios o tardíos (suelen asociarse a enfermedad de larga evolución).
- Vasos coroideos con fuga en tiempos intermedios.
- Hiperfluorescencia coroidea difusa.

Autofluorescencia

Recientemente se han presentado los registros simultáneos tomográficos y de autofluorescencia (AF) en cuatro pacientes con diagnóstico de CS-L presuntamente tuberculosa (93). Los resultados de este trabajo han permitido identificar una secuencia de cambios en ambas pruebas de forma correlativa. Así, en las lesiones activas, la AF demostró la aparición de áreas hiperautofluorescentes pobremente definidas en los márgenes de las lesiones. Simultáneamente, la tomografía de coherencia óptica (OCT) mostraba una hiperreflectividad de las capas externas (EPR, fotorreceptores, unión de segmentos internos y externos, membrana limitante externa y nuclear externa). Cuando las lesiones iniciaban su cicatrización, las áreas hiperautofluorescentes mostraban un fino borde externo de hipoautofluorescencia, mientras que la OCT reflejaba elevaciones hiperreflectantes, circunscritas e irregulares de las capas externas retinianas. Finalmente, las lesiones cicatrizadas se mostraban hipoautofluorescentes y de bordes definidos, con una pérdida del EPR, uniones de fotorreceptores y membrana limitante externa en la OCT, con persistencia de la reflectividad coroidea (93).

Estos hallazgos parecen compatibles con los descritos previamente en otros procesos inflamatorios

(94) como la CS clásica (95), donde la AF constituye en la actualidad un procedimiento no invasivo especialmente útil en la monitorización de estos pacientes.

Tomografía de coherencia óptica

Aunque la adquisición de imágenes mediante OCT puede verse afectada por diversas alteraciones de la superficie y de la cámara anterior, frecuentes en la UTB y que afectan a su transparencia (catarata, sinequias...), esta prueba presenta claras ventajas frente a otras técnicas, dado su carácter no invasivo y la posibilidad de realizar medidas cuantitativas. Permite identificar complicaciones del segmento posterior, como la presencia de neovascularización coroidea o EM uveítico (principal causa de pérdida visual), así como su posterior seguimiento (3,44).

En el año 2008, El-Asrar (91) publica las características clínicas y tomográficas de un grupo de pacientes con presunta UTB. El patrón de EM uveítico más prevalente en este grupo fue el DNS (45%). Se demostró, así mismo, un mayor grosor macular central en aquellos ojos con DNS o EMQ, siendo mejor la agudeza visual (AV) en aquellos casos con menor grosor así como en los que presentaban un EM difuso. Al término del seguimiento, el TAT demostró una reducción significativa del grosor macular con mejora de la AV (91).

Ecografía y biomicroscopía ultrasónica

La ecografía puede resultar útil en aquellos casos con grave opacidad de medios, especialmente en los que se plantee diagnóstico diferencial con otros procesos oculares, como las neoplasias. Permite identificar lesiones coroideas tuberculosas de gran tamaño que típicamente muestran, como otras lesiones granulomatosas e inflamatorias, reflectividad baja o moderada en el seno de la lesión; si bien no permite reconocer su etiología (3,44).

La ecografía resulta de gran interés en los casos de escleritis posterior, donde se apreciará un característico engrosamiento escleral y ocasionalmente el conocido como signo de la «T». Si bien ésta es la prueba diagnóstica de elección en las escleritis posteriores, los hallazgos «patognomónicos» descritos pueden estar ausentes, especialmente en formas iniciales, y con frecuencia no se correlacionan con la respuesta clínica, persistiendo tras la resolución del cuadro. Por todo ello, en los casos donde la ecografía no permita

confirmar o excluir el proceso, se recomienda la realización de una resonancia magnética nuclear que demostrará el realce de la pared posterior escleral, hallazgo que sí parece servir como marcador de actividad y respuesta al tratamiento (96).

La biomicroscopía ultrasónica (BMU) permite realizar una exploración de la pars plana, detectando la presencia de granulomas y otras complicaciones locales (44).

Campimetría y microperimetría

La AV es un indicador muy limitado en la valoración del impacto visual de diversos trastornos coriorretinianos (97), como es el caso de ciertas formas de UTB, especialmente la CS-L. Es en estos casos donde resulta especialmente importante explorar la función macular, por ejemplo mediante microperimetría, técnica que explora la fijación y los defectos del campo visual (CV) central. Resulta especialmente útil en el estudio de la función macular y de la eficacia del TAT en los pacientes con TB ocular presunta (3).

Recientemente se ha publicado la correlación existente entre los defectos campimétricos y las alteraciones en la AF en pacientes con coriorretinitis de diversa etiología (98). La tecnología disponible en la actualidad permite la obtención de imágenes de campo amplio (200°) en una sola determinación e incluso sin ser precisa la inducción de midriasis farmacológica. Estas imágenes permiten establecer una correlación con los hallazgos del CV, de tal forma que las áreas de hipoautofluorescencia se corresponden con escotomas habitualmente profundos (98).

Estudio sistémico

Prueba de la tuberculina (Mantoux)

El test de Mantoux es, con frecuencia, la prueba más solicitada en los casos con sospecha de TB intraocular y sigue siendo uno de los instrumentos integrales de cualquier estudio etiológico de las uveítis (3,35,44). Como para el resto de formas de presentación de la TB, la prueba de Mantoux es útil y significativa en el diagnóstico de la UTB (99) y la hipersensibilidad cutánea parece relacionarse de forma directa con la hipersensibilidad ocular (44,100).

El estándar del test se basa en la administración intradérmica de 5 Unidades Internacionales (UI) de PPD en 0,1 ml para generar un habón de 6-10 mm

en la cara dorsal del antebrazo (101). La reacción se mide a las 48-72 horas determinando la extensión en milímetros de la induración en sentido transversal (3,35,44,64). El diámetro de dicha reacción cutánea parece independiente de la infiltración celular, representando más probablemente la exudación inducida por las citoquinas liberadas (33). Son precisas entre 3 y 8 semanas tras la infección primaria para obtener un resultado positivo en la prueba de la tuberculina, por tratarse de un mecanismo de hipersensibilidad retardada.

De la misma forma que no existe uniformidad en la interpretación de su resultado, su negatividad tampoco es excluyente, especialmente en pacientes con trastornos inmunitarios, existiendo incluso «respondedores pobres» por mecanismos intrínsecos no bien conocidos (66). La especificidad de la prueba es mayor en el caso de reacciones de mayor tamaño, tanto más si se acompañan de reacciones severas, incluso necróticas, y si además existe una anamnesis compatible (3). Los resultados falsos negativos se estiman en un 17-29% de los casos (infecciones graves, vacunación con virus vivos, insuficiencia renal crónica, desnutrición grave, enfermedad de órganos linfoides, corticoterapia prolongada, quimioterapia, inmunosupresores, lactantes y ancianos, técnica y/o lectura incorrecta, periodo ventana en la positivización, exposición de la tuberculina a la luz o el calor...) (102) y en cualquier caso esta prueba, como muchas otras, no permite distinguir entre una enfermedad activa y una TB latente (66).

En un intento por uniformizar los criterios de interpretación y aplicación del test, en el año 2000 (101) se publica la guía del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) elaborada en colaboración con la

Sociedad Americana Torácica, donde se establecen algunos cambios o apreciaciones con respecto a las recomendaciones previas en el test de la tuberculina:

a) La prueba debería reservarse a aquellos casos con alto riesgo de TB latente, evitándose su uso de forma sistemática en pacientes de bajo riesgo.

b) En cuanto a la sensibilidad de la prueba, ésta es cercana al 100% en sujetos con TB latente y respuesta inmune normal. No obstante, pueden producirse falsos positivos en sujetos previamente vacunados con BCG o infectados por otras micobacterias. Estos falsos positivos reducen la especificidad y el valor predictivo positivo de la prueba en sujetos con baja probabilidad de TB latente.

c) Se define como conversor a aquel individuo que sufre un aumento en el tamaño de la reacción ≥ 10 mm en un periodo inferior a 2 años, lo que indica una infección reciente por *M. tuberculosis*.

d) Se establecen tres puntos de corte en la medición de la induración, basándose en la sensibilidad y especificidad del test y la prevalencia de TB en diferentes grupos (tabla 7).

La interpretación del test también se ve afectada en aquellos países donde se realiza una vacunación sistemática con BCG (33,66). El efecto de la vacunación con BCG en el resultado de la prueba parece declinar al cabo de 7-10 años y, con frecuencia, se asume que un resultado ≥ 14 mm es poco probable que se deba a una vacunación previa (lo habitual es que sean reacciones menores de 5 mm) (3,35,44). La aplicabilidad del test en zonas de alta endemicidad como India o Japón no parece clara (103,104) y con frecuencia la asociación entre TB latente y uveítis es ignorada y los pacientes son tratados con esteroides y/o inmunosupresores como si se tratara de uveítis

TABLA 7. POSITIVIDAD DEL MANTOUX SEGÚN GRUPOS DE RIESGO (3,35,46,101)

Induración ≥ 5 mm	Induración ≥ 10 mm	Induración ≥ 15 mm
<ul style="list-style-type: none"> • VIH + • Contacto reciente con enfermo tuberculoso. • Cambios fibróticos compatibles en Rx tórax. • Pacientes trasplantados y otros inmunodeprimidos* 	<ul style="list-style-type: none"> • Inmigrantes procedentes de zonas de alta prevalencia (migración en los últimos 5 años). • Usuarios de drogas vía parenteral. • Residentes y trabajadores en prisiones, hospitales, residencias... • Personal de laboratorios de microbiología. • Personas con condiciones patológicas de riesgo** • Niños menores de 4 años o jóvenes en contacto con adultos en riesgo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Personas sin factores de riesgo de TB.
<p>(*) Se incluyen aquellos pacientes que reciben ≥ 15 mg/día de prednisona o equivalente durante al menos un mes. (**) Silicosis, diabetes, fallo renal crónico, trastornos hematológicos y otras neoplasias, malnutrición, gastrectomía o bypass yeyunoileal...</p>		

idiopáticas. Por otro lado, son frecuentes las reacciones cruzadas en sujetos previamente vacunados con BCG. En definitiva, el test de Mantoux sigue siendo una prueba determinante en el estudio sistémico de las uveítis aún en regiones con alta incidencia de TB (103,104).

Pruebas de imagen

La *Rx simple de tórax* también debe formar parte del estudio inicial básico en las uveítis granulomatosas (3,33), especialmente si se sospecha una etiología tuberculosa. Los hallazgos más comunes son los infiltrados, en algunos casos cavitados (fig. 4), en los segmentos apicales o posteriores de los lóbulos pulmonares superiores, y las adenopatías hiliares o mediastínicas (33,34). Otros hallazgos incluyen atelectasias segmentarias con neumonía obstructiva, bronquiectasias o patrones miliars en caso de diseminación hematogena (44). En individuos inmunodeprimidos los hallazgos son más heterogéneos y atípicos, siendo con frecuencia, difíciles de interpretar (33).

En los últimos años se ha estado implantando el uso de la *tomografía computerizada de alta resolución (TACAR)* en el diagnóstico de confirmación de la TB pulmonar. Esta técnica permite detectar e identificar diferentes patrones agudos y crónicos en el parénquima pulmonar y tejidos adyacentes, muchos de ellos no visibles mediante la *Rx de tórax simple*,



Fig. 4: Radiografía PA de tórax de mujer de 27 años con tuberculosis pulmonar. Condensación mal definida en lóbulo superior derecho con imagen de cavitación. En el lóbulo superior izquierdo también se observan lesiones aunque peor definidas.

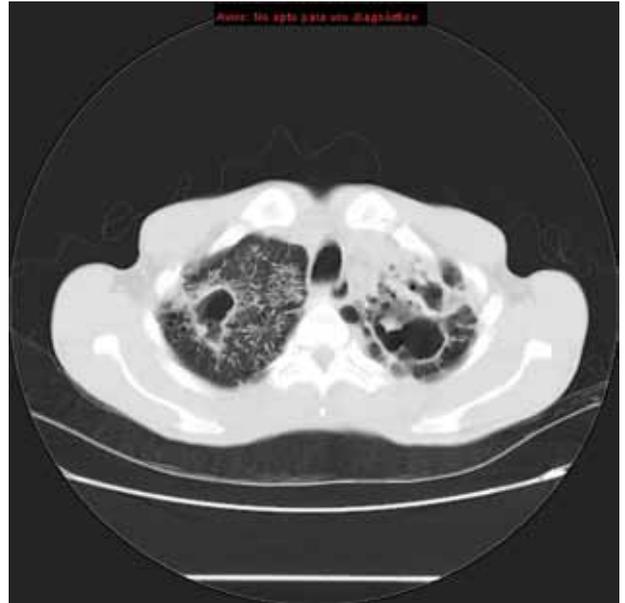


Fig. 5: TACAR torácico de la misma paciente con tuberculosis pulmonar. Nos permite observar claramente la lesión pulmonar cavitada con bordes definidos en el lóbulo superior derecho, así como otra lesión cavitada en el izquierdo que no se definía claramente en la radiografía.

especialmente aquellos que afectan al área mediastínica (fig. 5) (105). Las imágenes obtenidas en inspiración profunda representan cortes de un milímetro de grosor tomados a intervalos de 10 mm desde el ápex pulmonar hasta su base. El escaneo se repite posteriormente a intervalos de 30 mm y finalmente se reconstruyen mediante un algoritmo específico. El TACAR puede ser especialmente relevante en casos de difícil filiación, siendo útil en la diferenciación entre procesos activos e inactivos de la enfermedad (tabla 8) (106). Aunque este instrumento no se recomienda de rutina en el screening de las UTB, puede ser necesario en casos de alta sospecha clínica con

TABLA 8. HALLAZGOS TÍPICOS DE TB EN TACAR
[Adaptado de Ganesh SK (106)]

Hallazgos típicos de TB activa:
– Lesiones parenquimatosas cavitadas.
– Lesiones nodulares.
– Nódulos linfáticos con necrosis central y formación de aglomerados.
– Efusión pleural.
Hallazgos típicos de TB inactiva:
– Granulomas calcificados (predominantemente en lóbulos superiores).
– Ganglios linfáticos mediastínicos calcificados.
– Cicatrización apical.

Rx negativa o no concluyente (105,107). Sus principales limitaciones son su elevado coste y los riesgos relacionados con la alta dosis de radiación recibida (106,108).

Más recientemente se ha desarrollado una nueva tecnología que permite combinar la imagen del TAC con la *tomografía por emisión de positrones (PET)*. Esta técnica híbrida permite detectar y localizar la acumulación de diversos marcadores como los análogos de glucosa (^{18}F -fluorodeoxyglucose) en lesiones con incremento de su metabolismo como las neoplasias y las lesiones inflamatorias (109,110). El empleo de este procedimiento en pacientes con uveítis y QuantiFERON (QFN) positivo ha establecido una correlación del 80%, superior incluso en aquellos casos con CS-L o vasculitis retiniana (109). Se ha demostrado también una correlación positiva, aunque no significativa, entre el tamaño de los nódulos linfáticos y el acúmulo del trazador, lo que teóricamente, podría mejorar la rentabilidad de las biopsias linfáticas.

En general, respecto a las técnicas de imagen, se recomienda emplear la Rx simple de tórax en el screening inicial por su alto valor predictivo negativo (si bien en algunos casos su normalidad no excluye el diagnóstico) (102). Las pruebas radiológicas más complejas como el TACAR son muy útiles en las formas de TB extrapulmonar, mientras que en las formas pulmonares se recomienda reservarlas para casos con alta sospecha clínica en los que la Rx simple y la microbiología no lleven al diagnóstico de TB (102).

Técnicas de detección de IFN γ (IGRA)

Los recientes avances en la identificación del genoma micobacteriano, así como en el conocimiento de los procesos celulares de la inmunidad han permitido desarrollar test capaces de determinar la producción in-vitro de IFN γ en respuesta al estímulo con Ag procedentes de *M. tuberculosis* (IGRA o *interferon-gamma release assays*) (3,35,44,111). Las versiones más actuales de estos test emplean Ag altamente específicos de *M. tuberculosis* y ausentes en otras micobacterias (con la excepción de *M. kansasii*, *M. marinum* y *M. szulgai*) así como en los preparados de BCG. Estos Ag son ESAT-6 (*early secreted antigen target*) y CFP10 (*culture filtrate protein*) (44,112). Ambos Ag proceden de una zona muy específica del genoma de *M. tuberculosis* (RD1) (113), lo que evita fenómenos de reactividad cruzada, y ambos inducen respuestas muy intensas en pacientes con TB, al contener múltiples epítomos para los LT (112).

Las técnicas basadas en la detección de IFN γ en sangre pretenden superar algunas de las limitaciones impuestas por la prueba de la tuberculina, tales como la necesidad de una segunda visita, los errores en su administración, la subjetividad de su interpretación y los frecuentes falsos negativos en grupos de alto riesgo, como niños de corta edad e inmunodeprimidos. Además de por su especificidad, estas técnicas se caracterizan por incorporar controles para detectar anergia (control mitogénico con fitohemaglutinina), excluyendo así los resultados falsos negativos. Por otro lado, permiten su determinación de forma inmediata y repetida sin riesgo de estimular al sistema inmune e inducir un fenómeno *booster*. Su principal inconveniente radica en su alto coste, lo que limita su empleo en zonas endémicas, frecuentemente deprimidas (102).

En la actualidad se dispone de dos técnicas IGRA, ambas desarrolladas en la década de los noventa (tabla 9). La primera de ellas es el T-SPOT.TB. Ésta se fundamenta en la técnica ELISpot (*enzyme-linked immunospot*) y calcula en número de LT secretores de IFN γ . La otra técnica es el QuantiFERON-TB Gold, que determina la concentración de IFN γ mediante la técnica de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) (3,35,44,114).

La concordancia entre ambas pruebas es muy elevada y figuran ya en las guías clínicas de muchas sociedades científicas, aunque las recomendaciones sobre su práctica son controvertidas. Así, mientras que en Reino Unido las técnicas IGRA se recomiendan en todos los pacientes con riesgo de TB latente y Mantoux positivo, en Estados Unidos, el CDC plantea estos test como alternativa a la prueba de la tuberculina (102). Para Makhoul D (115), un Mantoux negativo en un individuo inmunocompetente permitiría excluir una TB latente, mientras que su positividad debería ser confirmada mediante QFN. En caso de inmunosupresión deberían realizarse ambas pruebas (115). Por su parte, el trabajo de Ball PM (116) confirma la superioridad de las pruebas IGRA en poblaciones previamente vacunadas con BCG, si bien afirma que ninguna de las pruebas disponibles en la actualidad permite descartar de forma absoluta la TB (116).

Las técnicas IGRA han sido y siguen siendo objeto de discusión, dando título a numerosas editoriales (111,117) a nivel mundial. Para Albini T y Rao NA (111) estos test también tienen sus limitaciones: como sus predecesores, no permiten distinguir entre TB latente e infección activa, y precisan de un elevado presupuesto para su instauración (materiales, servicios de laboratorio y manejo profesional). Además,

TABLA 9. TÉCNICAS IGRA [Adaptado de Lalvani A (114)]

Variables	ELISpot (T-SPOT.TB)	ELISA (QuantIFERON)
Antígeno	ESAT-6 y CFP10	ESAT-6 y CFP10
Control interno positivo	Sí	Sí
Potencial efecto <i>booster</i> en sucesivas determinaciones	No	No
Necesidad de visita de lectura	No	No
Tiempo requerido	16-20 horas	16-24 horas
Unidades	Células secretoras de IFN γ (spots)	Unidades internacionales de IFN γ
Tecnología	ELISpot	ELISA
Sustrato del test	Células mononucleares de sangre periférica	Sangre
Determinación	Número de LT productores de IFN γ	Concentraciones séricas de IFN γ producido por LT
Sistema de medida	Identificación de los spots mediante magnificación con lentes o lector automatizado	Determinación de la densidad óptica mediante lector automatizado

existen evidencias de que la administración intradérmica previa de PPD puede aumentar la probabilidad de un resultado positivo a través de un fenómeno de empuje o *booster* (118,119). Dicho efecto podría justificarse por la inducción de una respuesta de memoria entre los LT previamente sensibilizados frente a ESAT-6 y CFP10 presentes en el PPD (119).

Recientemente se han publicado varios estudios que han tratado de determinar el valor de las técnicas IGRA en pacientes con uveítis. El trabajo de Gineys R (113) se realizó sobre 96 pacientes, aceptándose como positivo un valor en la prueba del QFN $\geq 0,35$ UI/mL. Se indicó TAT en aquellos casos con resultado positivo en los que se excluyeron otras posibles etiologías y en los que no existiese contraindicación para dicho tratamiento. En 42 pacientes el QFN fue positivo, si bien sólo 2 presentaban una TB activa. De los 42 pacientes positivos, 25 recibieron TAT y el 60% de éstos presentaron una respuesta positiva, mientras que en 10 casos el TAT fracasó o bien no pudo ser evaluada su respuesta. En el subgrupo de pacientes con buena respuesta al TAT, los valores del QFN fueron mayores y en ninguno de los casos el estado previo de vacunación con BCG modificó los resultados. Por otro lado, aunque los valores se reducían con el TAT, en menos de la mitad de los casos se produjo una reversión. De acuerdo con sus resultados, los autores establecen que un valor de 0,35 UI/mL puede ser demasiado bajo para establecer un diagnóstico de UTB, siendo preciso un valor mayor, de 2,00 UI/mL, para el que proponen

una guía de interpretación e indicación terapéutica (fig. 6) (113).

En el discutido trabajo de Ang M del año 2009 (120), realizado sobre 182 pacientes con sospecha de UTB, no se demostró superioridad, en términos de sensibilidad, del QFN frente al test de Mantoux en el screening de la UTB, si bien el primero resultó más específico que la prueba cutánea. Para los autores, la realización de ambas pruebas de forma simultánea permitiría aumentar el rendimiento diagnóstico evitando los resultados negativos o indeterminados.

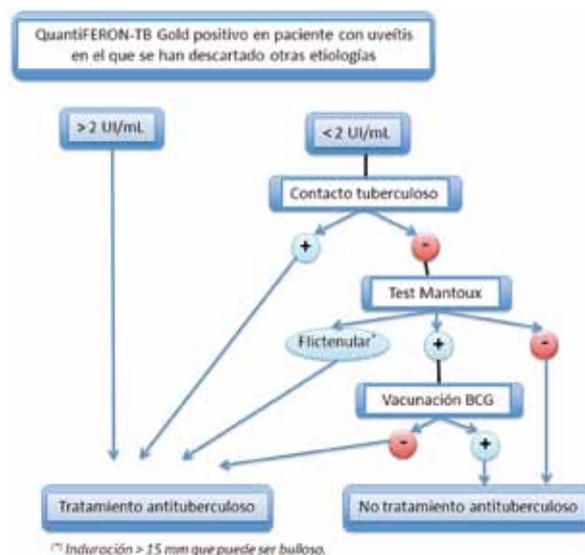


Fig. 6: Indicación de TAT en base a resultados del QFN [Adaptado de Gineys R (113)].

Recientemente hemos publicado un estudio (121) donde se han revisado de forma prospectiva los resultados del QFN en 31 pacientes con uveítis posteriores crónicas, vacunados con BCG y en la mayor parte sometidos a inmunosupresión; usando como control a un grupo de 52 individuos no inmunosuprimidos. En base al diagnóstico de UTB probable, 9 pacientes fueron seleccionados para una pauta de 9 meses de TAT con tres fármacos. De éstos, 8 presentaron una respuesta positiva sin recurrencias posteriores. Sólo un paciente mostró una recurrencia 2 meses después de completar el tratamiento. En todos ellos el QFN al término del TAT se mantuvo positivo. Para el QFN se consideró positivo un valor de $\geq 0,35$ UI/mL, repitiéndose la prueba en cada caso al menos en dos ocasiones. Se evaluó, así mismo, la correlación existente entre los resultados del Mantoux y el QFN en el grupo de pacientes con uveítis, observándose discrepancias en algunos de ellos (4 pacientes Mantoux positivo y QFN negativo, y 2 pacientes Mantoux negativo y QFN positivo). Estas discrepancias parecen consistentes con evidencias previas, en las que se ha reconocido una concordancia moderada entre ambas pruebas con un valor $\kappa = 0,5628$ (122). Los resultados también parecen concordantes con el reciente metaanálisis de Pai (123), donde estas pruebas revelan su superioridad especialmente en poblaciones vacunadas con BCG y en sujetos sometidos a inmunosupresión (121).

Estudio microbiológico, molecular e histopatológico

Las implicaciones epidemiológicas de la TB hacen preciso el empleo de procedimientos para lograr la *confirmación microbiológica* de la enfermedad, lo que constituye el diagnóstico de certeza. En la actualidad la técnica más sencilla y accesible es la tinción ácido-alcohol resistente (tinción ZN o fluorescente Auramina-Rodamina), aunque para que sean detectables, deben existir entre 5.000-10.000 bacilos/mL de muestra. Dado que con frecuencia (30-50% de los casos) los enfermos tuberculosos no son bacilíferos, una baciloscopia negativa no descarta la enfermedad. Por otro lado y debido a la irregular eliminación de bacilos a través de las secreciones respiratorias, es preciso estudiar al menos 3 muestras de esputo obtenidas en días distintos. Se considera positiva la identificación de al menos 3 bacilos ácido-alcohol resistentes por cada 300 campos de 100 aumentos (102). La detección de bacilos mediante la tinción

ZN presenta muy baja sensibilidad en el caso de las muestras oculares, dado el reducido número de bacilos que éstas podrían contener (108,117).

El *cultivo* es la prueba de referencia o *gold-standard* (102,108), siendo capaz de detectar entre 10-100 bacilos/mL. Permite aislar e identificar la especie, así como su sensibilidad a los antibióticos disponibles. Su principal limitación radica en el tiempo necesario para obtener resultados, dadas las características metabólicas del patógeno (entre 6-8 semanas). Con el objetivo de reducir este periodo de incubación, se han desarrollado medios líquidos automatizados que pueden detectar el crecimiento de las colonias en 7-10 días (102).

En los últimos años los *métodos moleculares* han surgido como un instrumento altamente específico en el diagnóstico rápido de la infección tuberculosa, no sólo en sus formas activas sino también en la TB latente, donde el genoma micobacteriano se encontraría incorporado al genoma de las células del huésped. Estas técnicas se basan en la PCR, que amplifica la secuencia específica de *M. tuberculosis* IS6110, al tiempo que permitiría reconocer en el patógeno secuencias relacionadas con la inducción de resistencias farmacológicas (102).

La PCR permite la obtención rápida de cantidades significativas y analizables de ADN procedente de muestras con una proporción infinitesimal de material genético. En las paracentesis de HA suelen ser suficientes 50 μ l, mientras que en los especímenes vítreos suelen recomendarse entre 100-500 μ l procedentes del aspirado previo a la colocación de la infusión, si bien se ha llegado a detectar ADN patológico procedente del cassette del vitreotomo. Aunque la PCR parece constituir la herramienta diagnóstica perfecta dada su alta sensibilidad y especificidad, son estas dos características las que pueden conducir a errores: su alta sensibilidad puede producir falsos positivos (frecuentemente por contaminaciones cruzadas en el laboratorio) mientras que su elevada especificidad puede generar falsos negativos (sí, por ejemplo, existe algún polimorfismo en el organismo a estudio que no permita su correcta unión al *primer*). Para evitar estos errores es preciso el seguimiento de un riguroso protocolo en el laboratorio, con empleo de controles negativos y positivos que se realizarán en cada uno de los estudios (124).

La PCR *real-time* o la cuantitativa (qPCR) presentan ventajas adicionales en la detección y cuantificación de la carga bacilar, con un mínimo riesgo de contaminación cruzada. No obstante, la comparación entre los diversos estudios publicados sobre PCR

y el procedimiento estándar (cultivo) se ve dificultada por el escaso volumen de las muestras intraoculares (108) así como por la ausencia de estandarización del método empleado (102).

En la actualidad, la mayor parte de los trabajos sobre la utilidad de la PCR en el diagnóstico de la TB ocular se basan en casos de vasculitis retiniana. Curiosamente, la primera aplicación de la PCR para la detección de *M. tuberculosis* en muestras oculares en el año 1994, se realizó en dos pacientes con vasculitis retiniana activa (125). En la revisión de Gupta A y Gupta V (47) se recogen 13 casos de vasculitis retiniana con PCR positiva en HA o HV para *M. tuberculosis*, recibiendo todos ellos TAT. Para los autores, en lo concerniente a las vasculitis retinianas tuberculosas, la sensibilidad de la PCR ha aumentado del 33,3% (126) de los primeros trabajos, al 72% de las series más recientes, lo que atribuyen a la mejor selección de los pacientes (47).

La secuenciación y amplificación de IS6110 también se ha realizado en muestras vítreas de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Eales. En el trabajo de Biswas J (127), el 41,6% de las muestras frente a un solo caso del grupo control (2,2%) fue positivo, si bien no se pudo demostrar la presencia de bacilos mediante la tinción ZN o el cultivo. Este hallazgo confirmaría la hipótesis de la incorporación del genoma bacteriano a las células del huésped y su papel en la patogénesis del cuadro (47,48,127).

Finalmente, la PCR también se ha aplicado sobre tejidos intraoculares, como las MER. En el trabajo de Madhavan HN (48), en una muestra de 23 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Eales, la PCR fue positiva en las membranas de 11/23 casos frente a sólo tres casos (11,1%) del grupo control. Para los autores este tejido constituye el espécimen más adecuado para la realización de estudios moleculares en esta patología (48).

Pese a un estudio intensivo, la etiología de las uveítis puede ser indeterminada en un porcentaje cercano al 30% de todos los casos de inflamación intraocular (24). Es en estos casos donde los procedimientos diagnósticos invasivos pueden ser necesarios para descartar una etiología infecciosa o malignidad. Si bien la VPP ha demostrado su utilidad en ciertos procesos, en aquellos limitados a coroides y retina puede ser precisa la realización simultánea de una biopsia. En la TB la VPP diagnóstica con biopsia endorretiniana mostrará linfocitos y células epitelioides en la citología y granulomas en el tejido coriorretiniano. La biopsia endorretiniana, descrita en 1989 (128), presenta menos complicaciones con respecto

a su predecesora, la biopsia transecular, al permitir un mejor control del sangrado así como la aplicación de endoláser para prevenir el desprendimiento regmatógeno de retina. Pese a todo, existen riesgos intrínsecos al procedimiento, por lo que se recomienda reservarlo para casos de enfermedad muy rápidamente progresiva, especialmente cuando se sospeche una infección o un proceso maligno (129).

Históricamente, los estudios *histopatológicos* de la TB ocular han procedido fundamentalmente de enucleaciones practicadas en el contexto de endoftalmitis y panofalmitis con evolución tórpida y fulminante. En estas muestras se ha confirmado la existencia de una reacción granulomatosa necrotizante y ocasionalmente, la presencia de bacilos (130). La presencia de granulomas con áreas de necrosis central aunque se considera un hallazgo muy sugerente de TB, no es específico de esta enfermedad, si bien en algunos casos se ha considerado suficiente para justificar el TAT, tanto más al reconocer bacilos en el centro de la lesión (menos del 10% de los casos) (102).

En la revisión de Wroblewski (46) se recogen las muestras de 42 ojos enucleados, hallándose evidencias de bacilos ácido-alcohol resistentes en 37 de ellas. De forma característica, la microscopía óptica confirmó el carácter paucibacilar del proceso infeccioso, de tal forma que sólo se reconocieron 1-2 bacilos en las áreas de necrosis de los granulomas. La qPCR se realizó en 3 casos siendo positiva en todos ellos, si bien en 2 no se hallaron bacilos en la muestra mientras que en un paciente con resultado negativo sí se identificaron. Por otro lado y de forma global, el 40% de los pacientes presentaron un Mantoux negativo y el 57% una radiología negativa. En los casos con biopsia positiva, 7/17 no fueron reactivos a la tuberculina y 8/14 tampoco mostraron hallazgos radiológicos (46).

En resumen, aunque el examen histopatológico puede ser útil, no suele constituir un elemento diagnóstico de primera línea, por los riesgos intrínsecos a la obtención de una muestra de tejido ocular. Por otro lado, la ausencia de bacilos impide confirmar la etiología tuberculosa aún en presencia de una reacción granulomatosa necrotizante (108).

Aplicación práctica de las pruebas diagnósticas

En definitiva, el diagnóstico de la TB ocular dispone de numerosas herramientas. Cada una de ellas presenta sus propias ventajas y limitaciones (tabla 10) y ha de interpretarse de forma cuidadosa dentro del contexto clínico apropiado (108).

Aunque no existe un protocolo diagnóstico universalmente aceptado, se publican anualmente diversos documentos de consenso (102,108), así como recomendaciones individuales (figs. 6 y 7) resultado de la experiencia personal y de las evidencias científicas más recientes.

TRATAMIENTO

Regímenes terapéuticos

En la actualidad se dispone de diez fármacos aprobados por la *United States Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la TB (ta-

bla 11). Las fluoroquinolonas (FQ), así como ciertos aminoglucósidos, aunque no aprobados por la FDA para este uso, se emplean con frecuencia en casos de resistencia o intolerancia a los fármacos denominados de primera línea. La rifabutin, por su parte, se emplea como alternativa a otras rifamicinas en aquellos pacientes que presentan interacciones farmacológicas graves por su causa (131).

El tratamiento de la TB ocular activa suele estar constituido por combinaciones de al menos 4 fármacos de primera línea: isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) y etambutol (EMB) (35). Las combinaciones fijas disponibles en la actualidad (Rimstar®, Rifater®, Rimcure®, Rifinah®, Rimactazid®, Tisobrif®) mejoran el cumplimiento terapéutico, evi-

TABLA 10. VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LA UTB
[Adaptado de Vasconcelos-Santos DV (108)]

Tipo de técnica		Ventajas	Inconvenientes
Inmunológica	Mantoux	Bajo coste y disponibilidad.	No específico para <i>M. tuberculosis</i> . No distingue infección activa de latencia. Puede estar influenciada por vacunación previa con BCG. Puede resultar negativa en inmunosupresión grave. Frecuentes errores de interpretación.
	Técnicas IGRA	Mayor especificidad. No influenciadas por estado vacunación BCG o exposición a otras micobacterias. Objetividad.	Alto coste y baja disponibilidad. No distingue latencia de infección activa. Pueden producirse errores durante la manipulación de la muestra.
Radiológica	Rx tórax	Bajo coste y disponibilidad.	No específica. Baja sensibilidad. Su negatividad no excluye el diagnóstico.
	TACAR	Más sensible que la Rx simple.	Alto coste y dosis de radiación. No específica. Su negatividad no es excluyente.
Bacteriológica	Baciloscopia	Rápida y accesible.	Baja sensibilidad (precisa > 5.000 bacilos/mL). No específica de <i>M. tuberculosis</i> .
	Cultivo	<i>Gold-standard</i> . Permite identificar la especie y realizar antibiograma.	Precisa 6-8 semanas para obtener resultados en medios sólidos.
Molecular	PCR	Alta especificidad. Mejor sensibilidad que la microscopía. Rápida. Permite reconocer patrones genéticos relacionados con resistencias.	Alto coste y no siempre disponible. No permite excluir TB. Sensibilidad inferior a las muestras respiratorias (no estandarizada para muestras oculares).
Histológica	Histopatología	Permite identificar lesiones características y la extensión del daño tisular.	Riesgos relacionados con la obtención de la muestra. Baja sensibilidad para detectar bacilos. No específica.

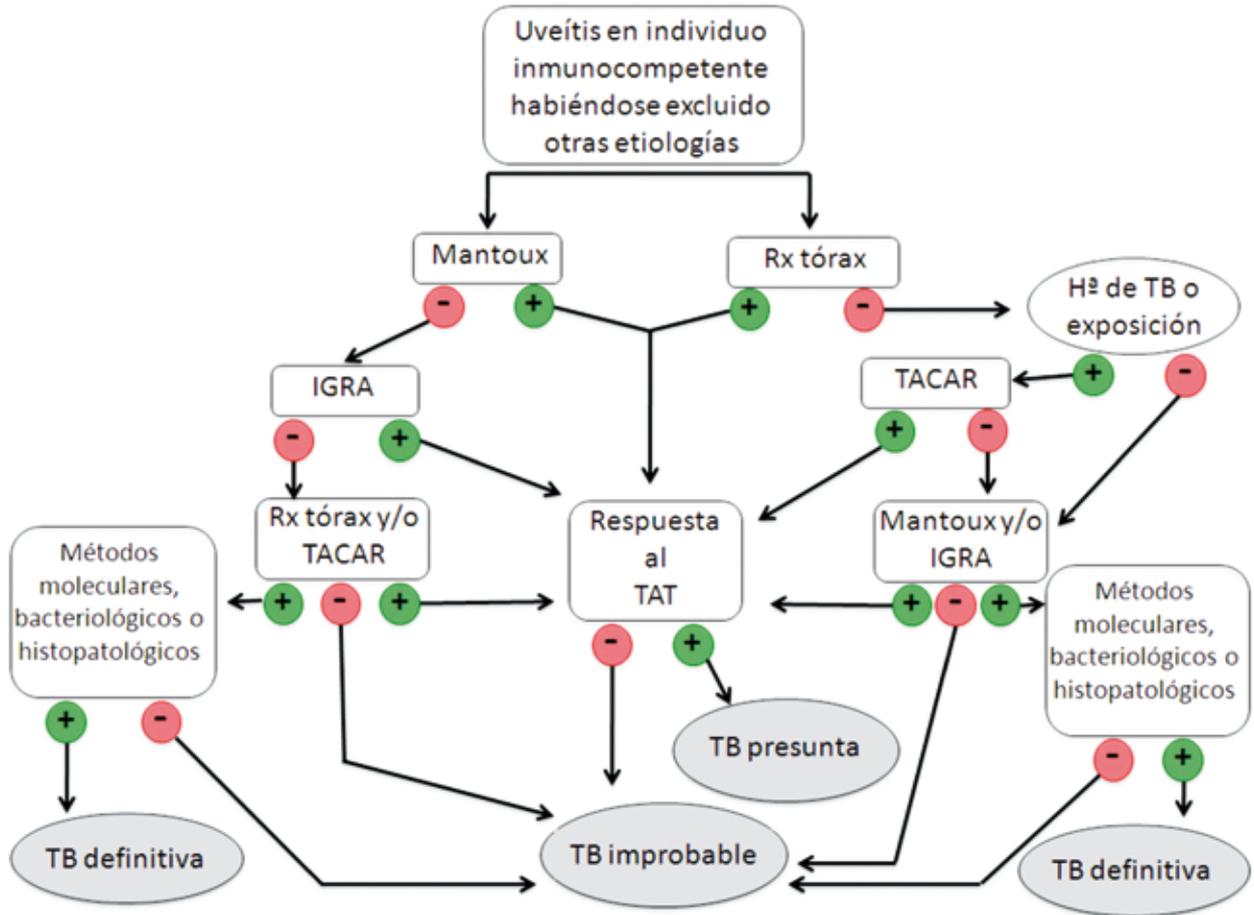


Fig. 7: Algoritmo diagnóstico de la UTB [Adaptado de Vasconcelos-Santos DV (108)].

tando los errores de dosificación y el desarrollo de resistencias.^{102,131} Aunque las pautas empleadas suelen ser similares a las descritas para su homónima pulmonar, la duración y composición exacta del TAT en la TB ocular se desconoce, y no existen protocolos aceptados de forma universal (67,102,132).

En general, existen cuatro regímenes de TAT en la TB pulmonar (tabla 12), caracterizados por una fase inicial de 2 meses, seguida por otra de continuación con una duración variable (entre 4-7 meses). Dada la relativa alta proporción de pacientes con TB resistente a INH, la pauta más efectiva suele ser aquella de al menos 6 meses de duración, con 4 fármacos en la fase inicial. Cuando el antibiograma demuestra sensibilidad a todos los fármacos se puede retirar el EMB, del mismo modo que no se recomienda su empleo en niños en los que la AV no pueda ser explorada de forma objetiva. Aunque la estreptomycin (STM) parece presentar un perfil de eficacia similar al EMB, el incremento de las cepas resistentes ha reducido su aplicación clínica (131).

La ausencia de estudios aleatorios y con un número suficiente de pacientes dificulta el diseño de pautas y protocolos específicos de tratamiento para la TB extrapulmonar (117). No obstante, la mayor parte de los autores emplea pautas similares a las propuestas por las organizaciones sanitarias como el CDC (131) en el tratamiento de la TB ocular (tabla 13), con mejoría del cuadro clínico y reducción del número de recurrencias (47,121,132,133).

De forma general, el CDC recomienda realizar, ante todo primer caso, un test de sensibilidad a fármacos de primera línea, reservándose el estudio de sensibilidad a los de segunda línea a aquellos pacientes previamente tratados, a los contactos de enfermos resistentes y a aquellos con cultivos positivos al cabo de 3 meses de tratamiento (131,134). En el caso de la TB pulmonar, se recomienda la realización de exámenes y cultivos en esputo con una frecuencia mensual hasta la obtención de dos resultados negativos. Para las formas de TB extrapulmonar, como la TB ocular, la indicación y frecuencia de la obtención de muestras se

TABLA 11. AGENTES TUBERCULOSTÁTICOS (3,66,70,131)

Agente	Dosis diaria máxima	Toxicidad
PRIMERA LÍNEA		
Isoniazida	Adultos: 5 mg/kg Niños: 10-15 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> - Elevación enzimas hepáticas (10-20%) - Hepatitis clínica (0,1-0,15%)^a - Neuropatía tóxica periférica (<0,2%)^b - Síntomas neurológicos centrales. - Síndrome lupus-like (20% desarrollan Ac antinucleares pero <1% presentan clínica) - Reacciones de hipersensibilidad.
Rifampicina	Adultos: 10 mg/kg Niños: 10-20 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> - Reacciones cutáneas. - Molestias gastrointestinales. - Síndrome pseudogripal (0,4-0,7%) - Hepatotoxicidad. - Reacciones inmunológicas graves. - Coloración anaranjada de los fluidos corporales. - Interacciones farmacológicas (vía citocromo P450).
Rifabutina	Adultos: 5 mg /kg Niños: se desconoce dosis apropiada.	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia, trombopenia. - Uveítis (< 0,01%). - Síntomas gastrointestinales. - Poliartralgias (1-2%). - Hepatotoxicidad. - Pseudoictericia. - Rash. - Síndrome pseudogripal. - Coloración anaranjada de fluidos corporales.
Rifapentina	Adultos: - Niños: no aprobada	(Ver rifampicina)
Pirazinamida	Adultos: 15-30 mg/kg (según peso) Niños: 15-30 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> - Hepatotoxicidad. - Síntomas gastrointestinales. - Poliartralgias. - Hiperuricemia asintomática. - Rash, dermatitis.
Etambutol	Adultos: 15-20 mg/kg (según peso) Niños: 15-25 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> - Neuritis retrobulbar.^c - Neuritis periférica. - Reacciones cutáneas.
SEGUNDA LÍNEA		
Cicloserina	Adultos: 10-15 mg/kg Niños: 10-15 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas neurológicos (cefalea, psicosis...)
Etionamida	Adultos: 15-20 mg/kg Niños: 15-20 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas gastrointestinales. - Hepatotoxicidad. - Neurotoxicidad. - Alteraciones endocrinas.
Estreptomicina (vía iv ó im)	Adultos: 10-15 mg/kg (según edad) Niños: 20-40 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> - Ototoxicidad.^d - Nefrotoxicidad.^e - Neurotoxicidad.
Amikacina Kanamicina (vía iv ó im)	Adultos: 10-15 mg/kg (según edad) Niños: 15-30 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> - Ototoxicidad.^d - Nefrotoxicidad.^e
Capreomicina (vía iv ó im)	Adultos: 10-15 mg/kg (según edad) Niños: 15-30 mg/kg	
Ácido p-aminosalicílico	Adultos: 8-12 gr Niños: 200-300 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> - Hepatotoxicidad. - Síntomas gastrointestinales, malabsorción. - Hipotiroidismo. - Coagulopatía.

Levofloxacin	Adultos: 500-1000 mg Niños: se desconoce dosis óptima.	<ul style="list-style-type: none"> - Efectos sobre el cartílago en crecimiento. - Síntomas gastrointestinales. - Síntomas neurológicos - Reacciones cutáneas.
Moxifloxacin	Adultos: 400 mg Niños: se desconoce dosis óptima.	
Gatifloxacin	Adultos: 400 mg Niños: se desconoce dosis óptima.	

^(a) El riesgo de hepatotoxicidad es mayor si se recibe tratamiento combinado con rifampicina, en los pacientes de mayor edad y si existe una hepatopatía previa.

^(b) Prevención de la neuropatía periférica con 25 mg/día de piridoxina (vitamina B6)

^(c) Es preciso disponer previamente de AV y un test de colores (Ishihara), que se repetirán mensualmente en pacientes con dosis ≥ 15 -25 mg/kg durante ≥ 2 meses.

^(d) El riesgo de ototoxicidad es mayor en pacientes de mayor edad y si se administran diuréticos del asa.

^(e) Estos fármacos han de manejarse con precaución en la insuficiencia renal, pues ésta aumenta el riesgo de nefro y ototoxicidad.

TABLA 12. PAUTAS DE TAT
[Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention (131)]

REGIMEN	FASE INICIAL		FASE CONTINUACIÓN	
	Fármacos	Dosis	Fármacos	Dosis
1	INH RIF PZA EMB	1 dosis diaria durante 2 meses.	INH RIF	1 dosis diaria durante 18 semanas.
2	INH RIF PZA EMB	1 dosis diaria durante 2 semanas y luego 2 veces a la semana durante 6 semanas.	INH RIF	1 dosis 2 veces por semana durante 18 semanas.
3	INH RIF PZA EMB	1 dosis tres veces por semana durante 2 meses.	INH RIF	1 dosis tres veces por semana durante 18 semanas.
4	INH RIF EMB	1 dosis diaria durante 8 semanas.	INH RIF	1 dosis diaria durante 31 semanas.

TABLA 13. ALGUNOS ESQUEMAS PROPUESTOS DE TAT EN LA TB OCULAR

AUTOR (año publicación)	PAUTA	
	Fase inicial	Fase continuación
Gineys R (113) (2011)	INH+RIF+PZA 2 meses	INH+RIF 4 meses
Gupta A, Gupta V (47) (2001)	INH+RIF+PZA+EMB 3-4 meses	INH+RIF 9-14 meses
Sheu SJ (130) (2001)	INH+RIF+PZA+EMB 2 meses	INH+RIF+PZA 10-16 meses
Gupta V, Arora S (133) (1998)	INH+RIF+PZA 2-3 meses	INH+RIF 9-12 meses
Bansal R (132) (2008)	INH+RIF+PZA+EMB 3-4 meses	INH+RIF 9-14 meses
Cordero-Coma M (121) (2010)	INH+RIF+PZA 2 meses	INH+RIF 7 meses

especificarán en función de la localización primaria y los riesgos asumibles de su obtención (131). Por otro lado, las pruebas serológicas como el QFN, no se correlacionan con la respuesta terapéutica, de tal forma que el porcentaje de reversiones tras el TAT y pese a la mejoría clínica, suele ser muy bajo (113,121,135).

Complicaciones del tratamiento médico

Resistencias

Los objetivos del TAT son dos: curar al individuo infectado, pero también y a su través, reducir el riesgo de transmisión de la enfermedad al resto de la comunidad. El desarrollo de resistencias no afecta sólo a la salud individual, sino que tiene claras implicaciones epidemiológicas (131).

La resistencia a los fármacos tuberculostáticos se puede presentar tanto en los nuevos casos como en aquellos previamente tratados (durante un mínimo de 1 mes). La «multirresistencia» define los casos de TB producidos por cepas con resistencia simultánea a INH y RIF, asociadas o no a otros fármacos. En los últimos años se está describiendo un número creciente de cepas resistentes a INH, cercano en la actualidad al 17% en algunas regiones, y algo menor a RIF (menos del 5%) (35). Si, además, existe resistencia añadida a alguna FQ y al menos a un fármaco inyectable de segunda línea, se habla de «resistencia expandida o extremadamente resistente» (134).

Esta resistencia se relaciona con tratamientos inadecuados que permiten la aparición y multiplicación de bacilos con mutaciones genéticas que les confieren dicha resistencia. En su aparición intervienen diversos factores, entre ellos, problemas de cumplimiento, regímenes inapropiados, errores en la prescripción médica, problemas de absorción, defectos de supervisión y/o dificultad en el acceso a los medicamentos, desarrollo de mutaciones espontáneas o bien una combinación de todos ellos (44,134).

Pese a los esfuerzos de las instituciones, se calcula que menos del 5% de todos los casos de multirresistencia son detectados en la actualidad, si bien la detección de mutaciones en los genes relacionados con dichas resistencias puede constituir una alternativa rápida de identificación (134).

La resistencia implica la utilización de fármacos de segunda línea, menos activos y en general más tóxicos, lo que obliga a pautas más prolongadas y de difícil cumplimiento. Las pautas más eficaces parecen ser aquellas que incluyen al menos 4 fármacos,

uno de ellos inyectable y una FQ; durante un periodo de 18-24 meses. Es importante considerar a la hora de diseñar la estrategia terapéutica, el TAT recibido previamente, así como la procedencia geográfica del paciente (44,134).

En los casos de resistencia farmacológica parece especialmente recomendable un programa de terapia directamente observada. En la revisión del CDC del 2003 (131) se recomienda considerar dicha terapia en zonas geográficas especialmente desfavorecidas, pero también en el caso de pacientes de alto riesgo, pues parece ser el mejor medio para mejorar el cumplimiento y evitar las resistencias (tabla 14) (131).

TABLA 14. INDICACIONES PARA TAT OBSERVADO
[Adaptado de «Centers for Disease Control and Prevention» (131)]

- | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1) Pacientes de cualquier edad con las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TB pulmonar con cultivos positivos • Fallo TAT • Resistencia farmacológica • Recurrencia • VIH + • Tratamiento previo para TB activa o latente. • Consumo de drogas por vía parenteral • Enfermedad psiquiátrica • Problemas previos de adherencia terapéutica <p>2) Niños y adolescentes.</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Efectos secundarios

Es recomendable que la indicación y posterior seguimiento del TAT se realice de forma conjunta con profesionales de otras disciplinas, debido a los potenciales efectos del tratamiento: reacciones adversas, interacciones farmacológicas en regímenes con varios agentes, riesgo de desarrollar resistencias en pautas inadecuadas, reacciones paradójicas... (67).

El TAT no suele precisar una monitorización estricta de la función hepática o renal salvo en aquellos pacientes con alteraciones basales o factores de riesgo (hepatitis víricas, alcoholismo...) (131).

Respecto a las reacciones adversas, las más frecuentes son las *alteraciones gastrointestinales*. Aunque la ingesta puede retrasar y reducir la absorción del fármaco, en pacientes con náuseas o dolor epigástrico inducidos por fármacos de primera línea, se recomienda la toma del medicamento con las comidas principales, siendo preferible esta medida a la retirada del fármaco o al cambio por uno de segunda línea (131).

En cuanto a la *hepatitis*, constituye la reacción adversa más grave. Se define como una elevación de los enzimas hepáticos tres veces por encima del límite superior de la normalidad en presencia de síntomas, o cinco veces por encima si éstos no están presentes. La hepatitis obliga a la retirada de todos los agentes potencialmente hepatotóxicos (INH, RIF, PZA) y a la realización de un estudio de filiación del proceso (descartando otros tóxicos, infecciones víricas...). Cuando las concentraciones de las transaminasas vuelvan a valores límite se reintroducirán los fármacos por orden: primero la RIF, por causar hepatotoxicidad con menor frecuencia; luego la INH si no se incrementan los valores al cabo de 1 semana y, finalmente, 1 semana después, la PZA. Hasta que se identifique la causa de la hepatitis, se emplearán fármacos no hepatotóxicos como el EMB, la STM o las FQ (131).

El EMB produce, entre otros efectos secundarios, neuritis óptica, discromatopsia rojo-verde adquirida, escotomas centrales, atrofia óptica, edema retiniano, cambios pigmentarios, fotofobia y paresias de los músculos extraoculares (44,67). Los síntomas de la *neuritis óptica* suelen ser bruscos en su debut, presentándose habitualmente entre 3-6 meses después del inicio del tratamiento. Los efectos tóxicos son dependientes de la dosis; presentándose en el 1-2% de los pacientes que reciben una dosis diaria ≥ 25 mg/kg, siendo infrecuentes en caso de dosis menores de 15 mg/kg (35,44). Antes de su prescripción se deberá disponer de una determinación de AV, un test de colores y un CV. Estos controles se repetirán cada 2-4 semanas en aquellos pacientes con síntomas visuales referidos (67). En caso de presentarse toxicidad ocular, el fármaco deberá suspenderse, siendo los daños iniciales habitualmente reversibles. En los casos en los que, pese a la retirada inmediata, la AV no mejore al cabo de 10-15 semanas, se recomienda la administración de hidroxocobalamina por vía parenteral durante 10-28 semanas (44).

Los fármacos antituberculosos pueden afectar al metabolismo de otros fármacos, bien reduciendo su eficacia (*interacciones* con las rifamicinas) o aumentando el riesgo de toxicidad (INH y FQ), lo que precisa de reajustes y monitorizaciones de la dosis.

Respecto a los antirretrovirales, la RIF no puede administrarse de forma conjunta con fármacos inhibidores de proteasa (excepto el ritonavir). En los pacientes seropositivos que deban recibir RIF, el efavirenz a dosis habituales es el fármaco de elección. En los pacientes VIH positivos con TB y sometidos a terapia antirretroviral se recomienda el régimen es-

tándar con 4 fármacos siempre que se administren 2 análogos de nucleósidos con efavirenz, nevirapina o enfuvirtida. En caso de no poder emplearse dichos agentes, se deberá sustituir la RIF por rifabutin (102).

La *rifabutin* se emplea en el tratamiento y la profilaxis de las infecciones causadas por el complejo *M. avium* en pacientes enfermos de SIDA (síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida), si bien también puede formar parte de las pautas de tratamiento de micobacterias atípicas y en infecciones pulmonares causadas por *M. tuberculosis* resistente (35,44,136). La uveítis inducida por rifabutin se ha descrito con frecuencia en los pacientes con SIDA tratados con dosis diarias de 300-1.800 mg (137,138), pero también en individuos inmunocompetentes (139,140). Se trata de UA severas, frecuentemente acompañadas de hipopion, precipitados queráticos y opacidades vítreas; si bien la respuesta a los esteroides tópicos suele ser buena (44).

Las *reacciones paradójicas de Jarisch-Herxheimer* se han descrito no sólo en la sífilis sino también en pacientes con TB sistémica (141,142) y con TB ocular (44,70,143). Parecen obedecer a la liberación masiva de Ag bacilares tras el inicio del TAT, la disminución de los mecanismos supresores o como consecuencia de la propia respuesta inmune del huésped. En los casos publicados, la adición o el incremento del tratamiento esteroideo han permitido la resolución de estos fenómenos (70,131,143).

Utilidad de los esteroides

El tratamiento de la TB debe ir dirigido no sólo frente a la propia infección sino también frente a la reacción inflamatoria generada, responsable de muchas de sus manifestaciones a nivel ocular (3,33). En la actualidad, el papel de los esteroides es aún controvertido; mientras que para algunos autores puede prolongar la duración de la enfermedad, para otros puede limitar el daño generado por la respuesta de hipersensibilidad (67).

Los esteroides sistémicos se recomiendan en los casos de vasculitis retiniana, por tratarse, al menos teóricamente, de un proceso por hipersensibilidad. Aún en estos casos se acompañarán de un correcto TAT, pues el uso de esteroides de forma aislada puede retrasar la cicatrización de las lesiones, permitiendo la multiplicación y persistencia de los bacilos (35).

En la revisión de El-Asrar (3) la pauta de TAT se completa en este caso con prednisona oral a una dosis de 1 mg/kg/día hasta observar respuesta clíni-

ca, para luego iniciar su descenso de forma gradual (entre 2-8 meses, con una media de 4 meses de tratamiento). Con esta pauta, ninguno de los 73 ojos incluidos en el estudio presentó recurrencias tras la suspensión del TAT y los esteroides, mejorando la AV por reducción del grosor macular. Varios estudios previos avalan las recomendaciones de El-Asrar sobre la adición de esteroides para mejorar la respuesta al TAT, limitando el daño sobre las estructuras oculares (26,29,44,47,75,91,132,144). Por el contrario, su empleo sin tuberculostáticos no evita las recurrencias y genera un empeoramiento progresivo de la reacción inflamatoria (26,29,47,132,133,144,145). El TAT actuaría destruyendo los microorganismos secuestrados en las estructuras intraoculares, reduciendo así la carga antigénica y, por tanto, las respuesta de hipersensibilidad y las recurrencias. Por su parte, los esteroides limitarían los daños generados por dicha respuesta de hipersensibilidad a los Ag micobacterianos liberados (3).

Aplicaciones de la vitrectomía y otros procedimientos

La cirugía con finalidad terapéutica tiene indicaciones muy precisas en la TB (131). En el caso de la TB ocular, la VPP está indicada en los casos de opacidad vítrea persistente, hemorragias vítreas sin reabsorción espontánea, desprendimientos de retina regmatógenos y/o traccionales, así como en el caso de complicaciones vitreoretinianas, como el desarrollo de MER.

En la revisión de El-Asrar (146) se recogen los datos correspondientes a 46 ojos de 30 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Eales y Mantoux positivo (media de 25 mm de induración). En los 23 ojos con vasculitis activa se indicó TAT complementado con prednisona sistémica (1 mg/kg/día hasta respuesta clínica, con descenso gradual). Los 21 ojos que desarrollaron isquemia y neovasos por oclusión periférica fueron tratados con panfotocoagulación retiniana y, finalmente, 15 ojos precisaron VPP: por hemorragia vítrea sin reabsorción (11 casos) y desprendimiento traccional asociado (4 casos en los que se realizó cerclaje escleral y en dos de ellos, además, tamponamiento temporal con aceite de silicona y retinectomía relajante). La media de seguimiento fue de 10 meses, durante los que se produjo la regresión completa de la enfermedad en todos los casos, aclaramiento vítreo y mejoría visual (146).

En resumen, el tratamiento de la enfermedad de Eales depende de la fase evolutiva (147):

- Observación: En caso de vasculitis inactiva o hemorragia vítrea reciente.
- Esteroides sistémicos: Si vasculitis activa, a dosis de 1 mg/kg/día con descenso gradual y mantenimiento a dosis bajas durante 1-2 meses. Se pueden valorar los esteroides perioculares si existe EM persistente. En caso de TB latente es preciso el TAT simultáneo para evitar reactivaciones y futuras recurrencias.
- Fotocoagulación láser: Indicada en la fase proliferativa o en caso de oclusión periférica severa. Permite derivar la circulación hacia la retina no hipóxica, evitando o induciendo la regresión de los neovasos.
- VPP: Suele ser precisa en 6-18% de todos los casos (147). Está indicada en caso de desprendimiento de retina traccional y/o regmatógeno, membranas vítreas extensas, MER o hemorragia vítrea que persiste al cabo de 3 meses sin reabsorción espontánea. Su realización de forma temprana (antes de 3-6 meses) parece relacionarse con un mejor pronóstico visual (148).

Recientemente se ha publicado un caso (149) de resección transescleral de un granuloma tuberculoso en un paciente con mala evolución pese al inicio del TAT. La histopatología confirmó la etiología al demostrar la presencia de granulomas caseificantes y bacilos ácido-alcohol resistentes. No obstante, la mayoría de los autores refiere un buen control de estos granulomas esclerales con el tratamiento médico, sin ser preciso el manejo quirúrgico (44).

BIBLIOGRAFÍA

1. 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: 53-61.
2. Donahue HC. Ophthalmologic experience in a tuberculosis sanatorium. *Am J Ophthalmol* 1967; 64: 742-748.
3. Abu El-Asrar AM, Abouammoh M, Al-Mezaine HS. Tuberculous uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2010; 50: 19-39.
4. Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol*. 2008; 15: 285-293.
5. Pathanapitoon K, Kunavisarut P, Ausayakhun S, et al. Uveitis in a tertiary ophthalmology centre in Thailand. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92: 474-478.
6. Khairallah M, Yahia SB, Ladjimi A, et al. Pattern of uveitis in a referral centre in Tunisia, North Africa. *Eye*. 2007; 21: 33-39.
7. Rathinam SR, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2007; 55: 173-183.

8. Yang P, Zhang Z, Zhou H, et al. Clinical patterns and characteristics of uveitis in a tertiary center for uveitis in China. *Curr Eye Res.* 2005; 30: 943-948.
9. Sengun A, Karadag R, Karakurt A, et al. Causes of uveitis in a referral hospital in Ankara, Turkey. *Ocul Immunol Inflamm.* 2005; 13: 45-50.
10. Soheilian M, Heidari K, Yazdani S, et al. Patterns of uveitis in a tertiary eye care center in Iran. *Ocul Immunol Inflamm.* 2004; 12: 297-310.
11. Singh R, Gupta V, Gupta A. Pattern of uveitis in a referral eye clinic in north India. *Indian J Ophthalmol.* 2004; 52: 121-125.
12. Wakabayashi T, Morimura Y, Miyamoto Y, et al. Changing patterns of intraocular inflammatory disease in Japan. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003; 11: 277-286.
13. Islam SM, Tabbara KF. Causes of uveitis at the eye center in Saudi Arabia: a retrospective review. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002; 9: 239-249.
14. Mercanti A, Parolini B, Bonora A, et al. Epidemiology of endogenous uveitis in North-Eastern Italy. Analysis of 655 new cases. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001; 79: 64-68.
15. Kaimbo Wa Kimbo D, Bifuko A, Dernouchamps JP, et al. Chronic uveitis in Kinshasa (D R Congo). *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 1998; 270: 95-100.
16. Kotake S, Furudate N, Sasamoto Y, et al. Characteristics of endogenous uveitis in Hokkaido, Japan. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997; 235: 5-9.
17. Merrill PT, Kim J, Cox TA, et al. Uveitis in southeastern United States. *Curr Eye Res.* 1997; 16: 865-874.
18. Rodríguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M et al. Referral pattern of uveitis in tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 593-599.
19. Thean LH, Thompson J, Rosenthal AR. A uveitis register at the Leicester Royal Infirmary. *Ophthalmic Epidemiol.* 1996; 3: 151-158.
20. Smit RL, Baarsma GS, de Vries J. Classification of 750 consecutive uveitis patients in the Rotterdam Eye Hospital. *Int Ophthalmol.* 1993; 17: 71-76.
21. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, et al. Uveitis and systemic disease. *Br J Ophthalmol.* 1992; 76: 137-141.
22. Weiner A, BenEzra D. Clinical patterns and associated conditions in chronic uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1991; 112: 151-158.
23. Palmares J, Coutinho MF, Castro-Correia J. Uveitis in northern Portugal. *Curr Eye Res.* 1990; 9(suppl): 31-34.
24. Henderly DE, Genstler AJ, Smith RE, et al. Changing pattern of uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1987; 103: 131-136.
25. Al-Mezaine HS, Kangave D, El-Asrar AMA. Patterns of uveitis in patients admitted to a University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Ocul Immunol Inflamm* 2010; 18: 424-431.
26. Morimura Y, Okada AA, Kawahara S et al. Tuberculin skin testing in uveitis patients and treatment of presumed intraocular tuberculosis in Japan. *Ophthalmol* 2002; 109: 851-857.
27. Biswas J, Narain S, Das D, Ganesh SK. Pattern of uveitis in a referral uveitis clinic in India. *Int Ophthalmol* 1996-1997; 20: 223-228.
28. Sanghvi C, Bell C, Woodhead M, Hardy C, Jones N. Presumed tuberculous uveitis: diagnosis, management, and outcome. *Eye* 2011; 25: 475-480.
29. Cimino L, Herbot CP, Aldigeri R, Salvarani C, Boiardi L. Tuberculous uveitis, a resurgent and underdiagnosed disease. *Int Ophthalmol* 2009; 29: 67-74.
30. Woods AC. Modern concepts of the etiology of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1960; 50: 1170-1187.
31. Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis. En: Kasper DL, Fauci A, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Loscalzo J, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna* 17ª edición. Madrid: McGraw-Hill; 2008. p 1006-1020.
32. Mazurek GH, Cave MD, Eisenach KD et al. Chromosomal DNA fingerprint patterns produced with IS6110 as strain-specific markers for epidemiologic study of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2030-2033.
33. Bodaghi B, LeHoang P. Ocular tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11: 443-448.
34. Helm CJ, Holland GN. Ocular tuberculosis. *Surv Ophthalmol* 1993; 38: 229-256.
35. Tabbara KF. Tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18: 493-501.
36. Finoff WC. A technic for producing experimental ocular tuberculosis in animals. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1922; 20: 291-296.
37. Finoff WC. A report of the changes found in eyes of rabbits following the injection of living tubercle bacilli into the common carotid artery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1923; 21: 87-100.
38. Rao NA, Albin TA, Kumaradas M, Pinn ML, Fraig MM, Karakousis PC. Experimental ocular tuberculosis in guinea pigs. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1162-1166.
39. Thayil SM, Albin TA, Nazari H, Moshfeghi AA, Parel JMA, Rao NA, Karakousis PC. Local ischemia and increased expression of vascular endothelial growth factor following ocular dissemination of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One* 2011; 6: e28383.
40. Djoba Siawaya JF, Beyers N, van Helden P, Walzl G. Differential cytokine secretion and early treatment response in patients with pulmonary tuberculosis. *Clin Exp Immunol* 2009; 156: 69-77.
41. Matsuyama W, Kubota R, Hashiguchi T, Momi H, Kawabata M et al. Purified protein derivative of tuberculin upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in T lymphocytes in vitro. *Immunology* 2002; 106: 96-101.
42. Saint-Geniez M, Kurihara T, Sekiyama E, Maldonado AE, D'Amore PA. An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 18751-18756.
43. Rajappa M, Saxena P, Kaur J. Ocular angiogenesis: mechanisms and recent advances in therapy. *Adv Clin Chem* 2010; 50: 103-121.
44. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis - An update. *Surv Ophthalmol* 2007; 52: 561-587.
45. Rao NA, Saraswathy S, Smith RE. Tuberculous uveitis: distribution of *Mycobacterium tuberculosis* in the retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1777-1779.
46. Wroblewski KJ, Hidayat AA, Neafie RC, Rao NA, Zapor M. Ocular tuberculosis: a clinicopathologic and molecular study. *Ophthalmology* 2011; 118: 772-777.
47. Gupta A, Gupta V, Arora S, Dogra MR, Bambery P. PCR-positive tubercular retinal vasculitis. *Clinical*

- characteristics and Management. *Retina* 2001; 21: 435-444.
48. Madhavan HN, Therese KL, Gunisha P, Jayanthi U, Biswas J. Polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in epiretinal membrane in Eales' disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 822-825.
 49. Caspi R. Autoimmunity in the immune privileged eye: pathogenic and regulatory T cells. *Immunol Res* 2008; 42: 41-50.
 50. Mo JS, Streilein JW. Analysis of immune privilege in eyes with *Mycobacteria tuberculosis* adjuvant-induced uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2005; 13: 139-147.
 51. Billiau A, Matthys P. Modes of action of Freund's adjuvants in experimental models of autoimmune diseases. *J Leukoc Biol* 2001; 70: 849-860.
 52. Anthony LS, Chatterjee D, Brennan PJ, Nano FE. Lipoarabinomannana from *Mycobacterium tuberculosis* modulate the generation of reactive nitrogen intermediates by gamma interferon-activated macrophages. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1994; 8: 299-305.
 53. Chatterjee D, Robert AD, Lowell R, Brennan PJ, Orme IM. Structural basis of capacity of lipoarabinomannan to induce secretion to tumor necrosis factor. *Infect Immun* 1992; 60: 1249-1253.
 54. Varcellone A, Nigou J, Puzo G. Relationships between the structure and the roles of lipoarabinomannans and related glycoconjugates in tuberculosis pathogenesis. *Front Biosci* 1998; 3: 149-163.
 55. Barnes PF, Chatterjee D, Abrams JS, Lu S, Wang E, Yamamura M et al. Cytokine production induced by *Mycobacterium tuberculosis* lipoarabinomannana. Relationship and chemical structure. *J Immunol* 1992; 149: 541-547.
 56. Strenger S, Modlin RL. Control of *Mycobacterium tuberculosis* through mammalian Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 452-457.
 57. Brennan PJ. Structure of mycobacteria: recent developments in defining cell wall carbohydrates and proteins. *Rev Infect Dis* 1989; 11 Supplement 2: 420-430.
 58. Brennan PJ. Structure, function and biogenesis of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb)* 2003; 83: 91-97.
 59. Gorocica P, Jiménez-Martínez MC, Garfías Y, Sada I, Lascrain R. Componentes glicosilados de la envoltura de *Mycobacterium tuberculosis* que intervienen en la patogénesis de la tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2005; 18: 142-145.
 60. Fang J, Fang D, Silver PB, Wen F, Li B, Ren X, Lin Q, Caspi RR, Su SB. The role of TLR2, TLR3, TLR4, and TLR9 signaling in the pathogenesis of autoimmune disease in a retinal autoimmunity model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 3092-3099.
 61. Garip A, Diedrichs-Möhrling M, Thurau SR, Deeg CA, Wildner G. Uveitis in a patient treated with Bacille-Calmette-Guérin. Possible antigenic mimicry of mycobacterial and retinal antigens. *Ophthalmology* 2009; 116: 2457-2462.
 62. Burgoyne CF, Verstraeten TC, Friberg TR. Tuberculin skin-test-induced uveitis in the absence of tuberculosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991; 229: 232-236.
 63. Senaldi G, Yin S, Shaklee CL, Pigué PF, Mak TW, Ulich TR. *Corynebacterium parvum* and *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin-induced granuloma formation is inhibited in TNF receptor 1 (TNF-R1) knockout mice and by treatment with soluble TNF-R1. *J Immunol* 1996; 157: 5022-5026.
 64. Gupta A, Gupta V. Tubercular posterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2005; 45: 71-88.
 65. Gupta A, Bansal R, Gupta V, Sharma A, Bambery P. Ocular signs predictive of tubercular uveitis. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 562-570.
 66. Varma D, Anand S, Reddy AR, Das A, Watson JP, Currie DC, Sutcliffe I, Backhouse OC. Tuberculosis: an under-diagnosed aetiological agent in uveitis with an effective treatment. *Eye* 2006; 20: 1068-1073.
 67. Thompson MJ, Albert DM. Ocular tuberculosis. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 844-849.
 68. Grewal A, Kim RY, Cunningham ET. Miliary tuberculosis. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 953-954.
 69. Mansour AM, Haymond R. Choroidal tuberculosas without evidence of extraocular tuberculosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228: 382-383.
 70. Basu S, Das T. Pitfalls in the Management of TB-associated uveitis. *Eye* 2010; 24: 1681-1684.
 71. Laatikainen L, Erkkila H. Serpiginous choroiditis. *Br J Ophthalmol* 1974; 58: 777-783.
 72. Vasconcelos-Santos DV, Rao PK, Davies JB, Sohn EH, Rao NA. Clinical features of tuberculous serpiginous-like choroiditis in contrast to classic serpiginous choroiditis. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 853-858.
 73. Suzuki J, Oh-I K, Kexuka T, Sakai J, Goto H. Comparison of patients with ocular tuberculosis in the 1990s and the 2000s. *Jpn J Ophthalmol* 2010; 54: 19-23.
 74. O'Hearn T, Fawzi A, Esmaili D, Javaheri M, Ro NA, Lim JI. Presumed ocular tuberculosis presenting as a branch retinal vein occlusion in the absence of retinal vasculitis or uveitis. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 981-982.
 75. Rosen PH, Spalton DJ, Graham EM. Intraocular tuberculosis. *Eye* 1990; 4: 486-492.
 76. Abraham C, Baig SM, Badrinath SS. Eales disease. *Proc All India Ophthalmol Soc* 1977; 33: 223-229.
 77. Ashton N. Pathogenesis and aetiology of Eales disease. *Acta XIX Concilium Ophthalmologicum* 1962; 2: 828.
 78. Bonnet P. Recurrent haemorrhage of the vitreous (Eales disease) and genital tuberculosis. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1951; 7: 776.
 79. Gupta SP. Eales disease - its etiology, pathology and treatment. *Acta XVIII Concilium Ophthalmologicum* 1960; 2: 1325-1329.
 80. Wadsworth. Recurrent retinal haemorrhage followed by the development of blood vessels in the vitreous. *Ophthalmic Rev* 1887; 6: 289.
 81. Wagner HP. Some recent studies on Eales disease. *Am J Med Sci* 1958; 236: 250.
 82. Gilbert TW. Periphlebitis and endovasculitis of retinal vessels. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1935; 94: 335-349.
 83. Sulochana KN. Purification and characterization of a novel 88 kDa from serum and vitreous of patients with Eales disease. *Exp Eye Res* 2001; 73: 547-555.
 84. Biswas J, Therese L, Madhavan HN. Use of polymerase chain reaction in detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA from vitreous sample of Eales disease. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 994-997.
 85. Donders PC. Eales disease. *Doc Ophthalmol* 1958; 12: 1-105.

86. Elliot AJ: Recurrent intraocular haemorrhage in young adults (Eales disease). A primary report. *Trans Cand Ophthalmic Rev* 1948; 46: 39.
87. Biswas J, Narain S, Roy S, Madhavan HN. Evaluation of lymphocyte proliferation assay to purified protein derivative, enzyme linked immunosorbant assay, and tuberculin hypersensitivity in Eales disease. *Indian J Ophthalmol* 1997; 45: 93-97.
88. Torres RM, Calonge M. Macular edema as the only ocular finding of tuberculosis. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 1048-1049.
89. Demirci H, Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr. Ocular tuberculosis masquerading as ocular tumors. *Surv Ophthalmol*. 2004; 49: 78-89.
90. Vasconcelos-Santos DV, Dodds EM, Oréface F. Review for disease of the year: differential diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2011; 19: 171-179.
91. Al-Mezaine HS, Al-Muammar A, Kangave D, El-Asrar AMA. Clinical and optical coherence tomographic findings and outcome of treatment in patients with presumed tuberculous uveitis. *Int Ophthalmol* 2008; 28: 413-423.
92. Wolfensberger TJ, Piguet B, Herbort CP. Indocyanine green angiographic features in tuberculous chorioretinitis. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 350-353.
93. Bansal R, Kulkarni P, Gupta A, Gupta V, Dogra MR. High-resolution spectral domain optical coherence tomography and fundus autofluorescence correlation in tubercular serpiginouslike choroiditis. *J Ophthalmol Infect* 2011; 1: 157-163.
94. Yeh S, Forooghian F, Wong WT, Faia LJ, Cukras C, Lew JC et al. Fundus autofluorescence imaging of the White Dot Syndromes. *Arch Ophthalmol* 2010; 128(1): 46-56.
95. Cardillo Piccolino F, Grosso A, Savini E. Fundus autofluorescence in serpiginous choroiditis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 179-185.
96. Cordero-Coma M, García-Morán A, Yilmaz T, Sánchez-Campos S, Calleja-Antolín S, Martín-Escuer B, Martín S, Ruiz de Morales JG. Adjunctive globe magnetic resonance imaging in the diagnosis of posterior scleritis. *Can J Ophthalmol*. 2011; 46: 329-332.
97. Lim WK, Buggage RR, Nussenblatt RB. Serpiginous choroiditis. *Surv Ophthalmol* 2005; 50: 231-244.
98. Seidensticker F, Neubauer AS, Wasfy T, Stumpf C, Thureau SR, Kampik A, Kernt M. Wide-field fundus autofluorescence corresponds to visual fields in chorioretinitis patients. *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 1667-1671.
99. Abrams J, Schlaegel TF. The tuberculin skin test in the diagnosis of tuberculous uveitis. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 295-298.
100. Woods AC, Burkey EL, Friedenwald JS. Experimental studies of ocular tuberculosis. Relation of cutaneous sensitivity to ocular sensitivity in the normal rabbit infected by injection of tubercle bacilli into the anterior chamber. *Arch Ophthalmol* 1938; 19: 245-250.
101. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep* 2000; 49: 1-51.
102. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, Moreno S, Ruiz-Manzano J. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 255-274.
103. Babu K, Satish V, Prakash O, SubbaKrishna DK, Murthy KR. Role of the Mantoux test and treatment with antitubercular therapy in a South Indian patient population of presumed intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2009; 17: 307-311.
104. Morimura Y, Okada AA, Kawahara S, Miyamoto Y, Kawai S, Hirakata A, Hida T. Tuberculin skin testing in uveitis patients and treatment of presumed intraocular tuberculosis in Japan. *Ophthalmology* 2002; 109: 851-857.
105. Mehta S. Utility of computed chest tomography (CT scan) in recurrent uveitis. *Indian J Ophthalmol* 2004; 52: 321-322.
106. Ganesh SK, Roopleen, Biswas J, Veena N. Role of high-resolution computerized tomography (HRCT) of the chest in granulomatous uveitis: a tertiary uveitis clinic experience from India. *Ocul Immunol Inflamm* 2011; 19: 51-57.
107. Geng E, Kreiswirth B, Burzynski J et al. Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis: a molecular epidemiology study. *JAMA* 2005; 293: 2740-2745.
108. Vasconcelos-Santos DV, Zierhut M, Rao NA. Strengths and weaknesses of diagnostic tools for tuberculous uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2009; 17: 351-355.
109. Doycheva D, Deuter C, Hetzel J, Frick JS, Aschoff P, Schuelen E, Zierhut M, Pfannenber C. The use of positron emission tomography/CT in the diagnosis of tuberculosis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1290-1294.
110. Mehta S, Jiandani P. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of a patient with presumed ocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2010; 18: 192-193.
111. Albini TA, Karakousis PC, Rao NA. Interferon-gamma release assays in the diagnosis of tuberculous uveitis. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 486-488.
112. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *The Lancet* 2000; 356: 1099-1104.
113. Gineys R, Bodaghi B, Carcelain G, Cassoux N, Boutin LTH, Amoura Z, Lehoang P, Trad S. QuantiFERON-TB Gold cut-off value: implications for the management of tuberculosis-related ocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 433-440.
114. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *CHEST* 2007; 131: 1898-1906.
115. Makhoul D, Mascart F, Schandene L, Willermain F, Caspers L. Analysis of the utility of QuantiFERON-TB Gold in tube and measurement of IFN-gamma release by peripheral mononuclear cells in response to different mycobacterium antigen in the work-up of patients with uveitis. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2011; 317: 61-62.
116. Ball PM, Pernollet M, Bouillet L, Maurin M, Pavese P, Quesada JL, Romanet JP, Chiquet C. Usefulness of an in-vitro tuberculosis interferon-gamma release assay (T-SPOT.TB) in the first-line check-up of uveitis patients. *Annals of Medicine* 2000; 42: 546-554.

117. García JF. Formas extrapulmonares de la tuberculosis: situación en un nuevo siglo. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 537-539.
118. Igari H, Watanabe A, Sato T. Booster phenomenon of QuantiFERON-TB Gold after prior intradermal PPD injection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 788-791.
119. Chol Choi J, Wook Shin J, Yeol Kim J, Won Park I, Whui Choi B, Lee MK. The effect of previous tuberculin skin test on the follow-up examination of whole-blood interferon-gamma assay in the screening for latent tuberculosis infection. *CHEST* 2008; 133: 1415-1420.
120. Ang M, Htoon HM, Chee SP. Diagnosis of tuberculous uveitis: clinical application of an interferon-gamma release assay. *Ophthalmology* 2009; 116: 1391-1396.
121. Cordero-Coma M, Calleja S, Torres HE, del Barrio I, Franco M, Yilmaz T, Vivas S, Ruiz de Morales JG. The value of an immune response to Mycobacterium tuberculosis in patients with chronic posterior uveitides revisited: utility of the new IGRAs. *Eye* 2010; 24: 36-43.
122. Kang YA, Lee HW, Yoon H, Cho B, Han SK, Shim YS, Yim JJ. Discrepancy between the tuberculin skin test and whole-blood interferon-gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in a intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005; 293: 2756-2761.
123. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008; 149: 177-184.
124. Van Gelder RN. Applications of the polymerase chain reaction to diagnosis of ophthalmic disease. *Surv Ophthalmol* 2001; 46: 248-258.
125. Kotake S, Kimura K, Yoshikawa K et al. Polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis in ocular tuberculosis. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 805-806.
126. Arora SK, Gupta V, Gupta A et al. Diagnostic efficacy of polymerase chain reaction in granulomatous uveitis. *Tuber Lung Dis* 1999; 79: 229-233.
127. Biswas J, Therese L, Madhavan H. Use of polymerase chain reaction in detection of Mycobacterium tuberculosis complex DNA from vitreous sample of Eales' disease. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 994-994.
128. Freeman WR, Wiley CA, Gross JG, Thomas EL, Rao NA, Liggett PE. Endoretinal biopsy in immunosuppressed and healthy patients with retinitis. Indications, utility, and techniques. *Ophthalmology* 1989; 96: 1559-1565.
129. Cassoux N, Charlotte F, Rao NA, Bodaghi B, Merle-Beral H, Lehoang P. Endoretinal biopsy in establishing the diagnosis of uveitis: a clinicopathologic report of three cases. *Ocul Immunol Inflamm* 2005; 13: 51-55.
130. Sheu SJ, Shyu JS, Chen LM, Chen YY, Chirn SC, Wang JS. Ocular manifestations of tuberculosis. *Ophthalmology* 2001; 108: 1580-1585.
131. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis. American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52: 1-81.
132. Bansal R, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Bambery P, Arora SK. Role of anti-tubercular therapy in uveitis with latent/manifest tuberculosis. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 772-779.
133. Gupta V, Arora S, Gupta A, Ram J, Bambery P, Sehgal S. Management of presumed intraocular tuberculosis: possible role of the polymerase chain reaction. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 679-682.
134. Alcaide F, Santín M. Tuberculosis multirresistente. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 54-60.
135. Mackensen F, Becker MD, Wiehler U, Max R, Dalpke A, Zimmermann S. QuantiFERON TB-Gold - A new test strengthening long-suspected tuberculous involvement in serpiginous-like choroiditis. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 761-766.
136. Skolik S, Willermain F, Caspers LE. Rifabutin-associated panuveitis with retinal vasculitis in pulmonary tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2005; 13: 483-485.
137. Moorthy RS, Valluri S, Jampol ML. Drug-induced uveitis. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 557-570.
138. Seigal FP, Eilbott D, Burger H, Gehan K, Davidson B, Kaell AT, Weiser B. Dose-limiting toxicity of rifabutin in AIDS-related complex: syndrome of arthralgia-arthritis. *AIDS* 1990; 4: 433-441.
139. Khan M, Singh J, Dhillon B. Rifabutin-induced uveitis with inflammatory vitreous infiltrate. *Eye* 2000; 14: 344-346.
140. Bhagat N, Read R, Rao N, Smith R, Chong L. Rifabutin-associated hypopyon uveitis in human immunodeficiency virus negative immunocompetent individuals. *Ophthalmology* 2001; 108: 750-752.
141. Afghani B, Lieberman JM. Paradoxical enlargement or development of intracranial tuberculomas during therapy: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 1092-1099.
142. Cheng SL, Wang HC, Yang PC. Paradoxical response during anti-tuberculosis treatment in HIV-negative patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 1290-1295.
143. Cheung CM, Chee SP. Jarisch-Herxheimer reaction: paradoxical worsening of tuberculosis chorioretinitis following initiation of antituberculous therapy. *Eye* 2009; 23: 1472-1473.
144. Gupta V, Gupta A, Arora S, Bambery P, Dogra MR, Agarwal A. Presumed tubercular serpiginouslike choroiditis: clinical presentations and management. *Ophthalmology* 2003; 110: 1744-1749.
145. Abu El-Asrar AM, Al-Mezaine HS. Anti-tuberculous therapy combined with systemic corticosteroids improves retinal sensitivity in patients with active presumed tuberculous choroiditis. *Int Ophthalmol* 2010; 30: 567-576.
146. Abu El-Asrar AM, Al-Kharashi SA. Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy improve prognosis of retinal vasculitis associated with tuberculoprotein hypersensitivity (Eales' disease). *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1248-1251.
147. Biswas J, Sharma T, Gopal L, Madhavan HN, Sulochana KN, Ramakrishnan S. Eales disease - An update. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 197-214.
148. Kumar A, Tiwari HK, Singh RP et al. Comparative evaluation of early vs deferred vitrectomy in Eales disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 77-78.
149. Gopal L, Rao SK, Biswas J, Madhavan HN, Agarwal S. Tuberculous granuloma managed by full thickness eye wall resection. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 93

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Ac	Anticuerpo	IGRA	<i>Interferon-gamma release assays</i>
ACAID	<i>Anterior chamber associated immune deviation</i>	IL	Interleucina
AF	Autofluorescencia	INH	Isoniazida
AFG	Angiografía fluoresceínica	IRBP	Proteína interfotorreceptora de unión a retinoide
Ag	Antígeno	LB	Linfocito B
AV	Agudeza visual	LT	Linfocito T
BCG	Bacilo Calmette-Guérin	MER	Membrana epirretiniana
BMU	Biomicroscopía ultrasónica	NF-κB	Factor nuclear kappa B
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>	NK	Célula natural killer
CFA	Adyuvante completo de Freund	OCT	Tomografía de coherencia óptica
CFP10	<i>Culture filtrate protein</i>	PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
CMH	Complejo Mayor Histocompatibilidad	PPD	Derivado proteico purificado
CS	Coroiditis serpiginosa	PET	Tomografía por emisión de positrones
CS-L	Coroiditis serpiginosa-like	PZA	Pirazinamida
CV	Campo visual	QFN	QuantiFERON
DNS	Desprendimiento neurosensorial	qPCR	<i>Quantitative polymerase chain reaction</i>
EAU	Uveítis experimental autoinmune	RIF	Rifampicina
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>	Rx	Radiografía
ELISpot	<i>Enzyme-linked immunospot</i>	S-Ag	Antígeno S retiniano
EM	Edema macular	SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida
EMB	Etambutol	STM	Estreptomina
EMQ	Edema macular quístico	TACAR	Tomografía computerizada de alta resolución
EPPMPA	Epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda	TAT	Tratamiento antituberculoso
EPR	Epitelio pigmentario de la retina	TB	Tuberculosis
ESAT-6	<i>Early secreted antigen target</i>	TLR	<i>Toll-like receptor</i>
FDA	<i>United States Food and Drug Administration</i>	TNFα	Factor de necrosis tumoral alfa
FQ	Fluoroquinolonas	UA	Uveítis anterior
HA	Humor acuoso	UI	Unidades internacionales
HSP	<i>Heat shock proteins</i>	UTB	Uveítis tuberculosa
HV	Humor vítreo	VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
ICGA	Angiografía con verde indocianina	VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
IFA	Adyuvante incompleto de Freund	VPP	Vitrectomía pars plana
IFNγ	Interferón gamma	ZN	Tinción Ziehl-Neelsen

Capítulo 4

TOXOPLASMOSIS OCULAR

Alfredo Adán Civera, Amanda Rey Torrente

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis ocular es la primera causa de uveítis posterior tanto en adultos como en niños. Se debe a la infección por el parásito *Toxoplasma gondii*, un protozoo unicelular que se desarrolla como parásito obligado y presenta una distribución universal. Actualmente se considera que la mayoría de los casos de toxoplasmosis ocular son adquiridos. El diagnóstico, en la mayor parte de los casos, es clínico y se basa en el aspecto funduscópico de las lesiones. La forma más común de presentación es la aparición de un foco de retinitis necrotizante adyacente a una cicatriz coriorretiniana, con vitreítis asociada y, a menudo, acompañada de una uveítis anterior granulomatosa. Los pacientes inmunodeficientes y ancianos suelen presentar formas atípicas y más graves de toxoplasmosis ocular (1,2). El riesgo de recurrencias aumenta cuando es menor la edad en el primer brote, si se ha realizado tratamiento de la infección ocular con esteroides sin cobertura antibiótica y en relación con la gravedad de la infección (3). Cada reactivación supone un episodio inflamatorio-infeccioso que se traduce en daño estructural y, en muchos casos, mayor pérdida visual.

ORGANISMO Y CICLO DE VIDA

La toxoplasmosis es una zoonosis de distribución mundial, ocasionada por *Toxoplasma gondii*, un protozoo intracelular potencialmente capaz de invadir y multiplicarse en cualquier célula nucleada de los animales. El parásito es un coccidio que pertenece al tipo *Apicomplexa* y fue aislado y descrito por primera vez en 1908 a partir de células mononucleares de hígado y bazo de un roedor norteafricano denomina-

do «gondii» (*Ctenodactylus gondii*), utilizado como modelo experimental en las investigaciones sobre leishmaniasis. El parásito recibió el nombre de *Toxoplasma* debido a su forma arqueada (del griego *toxon* = arco y *plasma* = forma) y *gondii* por el animal en que se aisló (4).

Genotipos de *T. gondii*

Se han descrito tres cepas principales (I, II y III) y varias formas recombinantes de *T. gondii* con virulencia y distribución geográfica variables (5). El tipo I, junto a las formas recombinantes, se ha considerado como el más virulento, con mayores niveles de parasitemia, mientras que los tipos II y III han demostrado menor agresividad en estudios con ratones (6). En España, el genotipo II fue el más frecuente entre los pacientes inmunocomprometidos y el genotipo I entre los casos de infección congénita (7). Grigg et al. (8) estudiaron el humor vítreo de 12 pacientes con retinocoroiditis toxoplásmica severa que requerían vitrectomía con fines diagnósticos o por presentar desprendimiento de retina. El ADN fue extraído de las muestras de humor vítreo para identificar el genotipo de *T. gondii*. La cepa I o formas recombinantes con el tipo I fueron identificadas en el humor vítreo de 6 pacientes inmunocompetentes. De los 6 pacientes inmunocomprometidos, en 3 casos se halló la cepa II, en 2 casos se identificó la cepa I y en 1 caso se detectó la cepa III.

Ciclo biológico de *T. gondii*

T. gondii tiene un ciclo biológico muy complejo con diferentes formas invasivas, tanto en el huésped

definitivo como en el intermediario. Las tres formas del parásito: taquizoitos (trofozoítos), bradizoitos (quistes tisulares) o esporozoitos (ooquistes), fruto de las distintas modalidades de reproducción, están capacitados para penetrar en una nueva célula del huésped y proseguir el ciclo biológico (9).

En el desarrollo de *T. gondii* se pueden distinguir dos tipos de ciclos: el ciclo enteroepitelial, que se desarrolla en el huésped definitivo (gatos y otros felinos) y el ciclo extraintestinal que puede desarrollarse en el huésped definitivo y en los intermediarios.

El ciclo enteroepitelial, también llamado sexual por presentar esta fase del desarrollo del parásito, se produce en el epitelio intestinal del huésped definitivo. Cualquier forma o estadio del parásito ingerida por el huésped definitivo es capaz de producir infección, y posteriormente diferenciarse y reproducirse sexualmente formando ooquistes. El ciclo sexual concluye con la expulsión, junto con las heces, de estos ooquistes de gran capacidad infectiva para cualquiera de los huéspedes intermediarios.

El ciclo extraintestinal o asexual suele originarse tras la ingestión de ooquistes (por contacto directo con el gato o por contaminación de alimentos) o de quistes tisulares (por ingestión de carne poco cocida). Tras la ingestión, los bradizoitos o los esporozoitos son liberados de la pared quística en el intestino delgado por la acción de diversos enzimas proteolíticos, induciéndose su transformación a formas activas: taquizoitos. Éstos penetran sucesivamente en las células del epitelio intestinal y de los ganglios linfáticos adyacentes. Tras un período de replicación en los ganglios mesentéricos, los taquizoitos pasan al torrente circulatorio invadiendo nuevas células en diversos tejidos como la coroides y retina del ojo. Tras alcanzar el tejido ocular, la respuesta inmune del huésped favorece el enquistamiento tisular de cientos de formas inactivas o formas de resistencia (bradizoitos) (10). Estos quistes tisulares permanecen quiescentes en la retina hasta que diversos factores desconocidos favorecen su reactivación.

EPIDEMIOLOGÍA

La toxoplasmosis ocular es una zoonosis mundial. Es una enfermedad endémica y gran parte de la población general presenta serología positiva sin clínica ocular o cerebral de infección toxoplásmica. Los estudios epidemiológicos de la infección por el parásito *T. gondii* muestran que su prevalencia varía según la zona geográfica, por lo que existen factores

de riesgo socioeconómicos y ambientales asociados. De esta forma, mientras que la seroprevalencia en países desarrollados como Estados Unidos es del 22,5% (11), en América del Sur, y especialmente en el sur de Brasil puede ser de hasta un 98% (12). La seroprevalencia en Francia es del 71% (13) mientras que en España no está bien determinada, oscilando entre un 25 y un 45% según los distintos estudios (14), y concretamente en Cataluña es del 28,6% (15) (tabla 1).

Asimismo, la proporción de individuos infectados por *T. gondii* que desarrollan afectación ocular también difiere entre las áreas geográficas y aumenta conforme lo hace la edad (11). Mientras que en algunos países desarrollados se ha estimado en un 2% (1) en el sur de Brasil es de un 17,7%. Por lo que refiere al continente africano, la tasa de toxoplasmosis ocular es también alta (16).

La toxoplasmosis ocular constituye la causa más frecuente de uveítis posterior en nuestro medio, como se desprende del trabajo realizado en nuestro centro, en el que la toxoplasmosis ocular representó el 8% de todas las formas de uveítis y el 27% de las posteriores, siendo en éste grupo la etiología más frecuente (17).

Aunque clásicamente se había considerado que la mayoría de casos de toxoplasmosis ocular eran secundarios a la reactivación de la enfermedad contraída congénitamente (18), datos más recientes han sugerido que la infección adquirida postnatalmente es la que acontece en una gran parte de los casos. Se ha estimado que entre el 66% y el 86% de la toxoplasmosis ocular en el Reino Unido se debe a la infección adquirida tras el nacimiento (19). En la toxoplasmosis congénita, la retinocoroiditis es la manifestación más frecuente y las lesiones pueden

TABLA 1. SEROPREVALENCIA DE *T. GONDII* A NIVEL MUNDIAL

Localización	Seroprevalencia <i>T. gondii</i>
España	25-45%
Francia	71%
Estados Unidos	22,5%
Brasil	50-80%
México	19,5-32%
Venezuela	47%
Norte de África	52,2%
Este de África	29,6-41,7%
Oeste de África	20,6%

estar presentes al nacimiento o aparecer en los primeros años de vida. Más del 80% de los lactantes infectados de forma congénita presentarán signos de la enfermedad ocular en la adolescencia. Los niños, además, pueden presentarse con estrabismo, nistagmus, microftalmos y catarata (20). La toxoplasmosis congénita debe diferenciarse de otras infecciones congénitas como rubéola, citomegalovirus, herpes simple y sífilis.

Las características clínicas de las lesiones corioretinianas no permiten distinguir de forma fiable entre las infecciones congénitas y adquiridas postnatalmente, por lo que no es posible demostrar si la infección de un paciente es adquirida si no se tiene o bien evidencia de seroconversión, o bien demostración serológica de infección aguda (IgM+, IgG-) y posterior positivización de los anticuerpos IgG. Consecuentemente, la única manera de determinar de manera concluyente el origen congénito o adquirido de la infección por toxoplasma son los test prenatales, bien sean pruebas inmunológicas como las determinaciones de IgG e IgA, o bien por biología molecular a través de reacción en cadena de la polimerasa del gen B1 del parásito en líquido amniótico (21).

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

La toxoplasmosis en humanos se puede adquirir mediante diversos mecanismos de transmisión, incluyendo: la ingestión de carne cruda o poco cocinada infectada con quistes tisulares (más frecuentemente la carne de cerdo y pollo, pero también de otros mamíferos) (22) o tras el consumo de leche cruda no pasteurizada procedente de un animal con infección crónica (23). La toxoplasmosis también puede producirse tras la ingestión de ooquistes presentes en frutas, verduras y otros alimentos contaminados con heces de gatos. La contaminación del agua potable se reconoce en la actualidad como una forma de transmisión frecuente y responsable de epidemias. En la comunidad de Greater Victoria en Canadá (1994) se produjo un brote que afectó a cien personas de edades comprendidas entre 6 y 83 años, que sufrieron la enfermedad en su forma aguda tras la ingestión de agua municipal contaminada por el parásito, y de los cuales hasta un 19% presentaron retinocoroiditis toxoplásmica (24). En Santa Isabel do Ivaí en Brasil, después de un periodo de lluvias intensas, se pudo aislar al *T. gondii* en un reservorio de agua que abastecía la ciudad. De los 561 pacientes seguidos por más de dos años, el 13,2% tuvieron manifesta-

ciones oculares: un 6,8% lesiones de retinitis típicas de toxoplasmosis y el resto de los pacientes lesiones blanquecinas retinianas evanescentes, vasculitis, uveítis anterior y vitreítis (25).

La infección puede producirse tras contacto directo con las heces de gatos contaminadas mediante inhalación o ingestión accidental de éstas. Se ha descrito un brote de toxoplasmosis en un establo de equitación, cuya forma de transmisión fue la inhalación de ooquistes de gatos infectados que vivían allí, y tras un seguimiento de 4 años, encontraron que la enfermedad ocular se desarrolló en un 3% de los pacientes (26).

En Estados Unidos el riesgo elevado de la infección se asoció con los siguientes factores: ingesta de cordero poco cocido (20%), exposición a 3 o más gatos (10%), ingesta de ternera cruda (7%), trabajadores que manipulaban carne (5%) e ingesta de leche de cabra no pasteurizada (4%) (27).

Otras formas de transmisión son por vía transplacentaria, cuando la infección de la madre se produce durante la gestación (28), inoculación de taquizoítos a través de una herida cutánea, secundaria a transfusiones (29) y trasplantes de órganos (donante afectado) (30) y las infecciones accidentales sufridas por personal de laboratorio.

ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL CUADRO OCULAR

La toxoplasmosis ocular, habitualmente, cursa con un foco de retinitis, adyacente a una cicatriz corioretiniana pigmentada inactiva, que se acompaña de inflamación vítrea moderada suprayacente. El foco de retinitis se caracteriza por una necrosis de la retina y de la coroides, con la consecuente destrucción de la arquitectura retiniana, y pueden observarse gránulos melanóticos dispersos derivados del epitelio pigmentario de la retina. Además pueden existir cambios inflamatorios crónicos inespecíficos próximos a la lesión, como infiltración linfocítica perivascular, edema, gliosis y degeneración neuronal. La respuesta inflamatoria que acompaña a la lesión activa es mononuclear en su naturaleza y está constituida por linfocitos, macrófagos y células epiteloides, con células plasmáticas que se acumulan en el borde de la lesión. Suelen presentarse quistes viables o intactos del parásito, y en raras ocasiones, pueden detectarse taquizoítos en el espacio extracelular adyacentes al área de necrosis (31).

El examen histopatológico del segmento anterior revela un proceso granulomatoso inespecífico o no

granulomatoso. Con frecuencia se observan grandes precipitados corneales en forma de «grasa de carnero» formados por una acumulación de histiocitos y células mononucleares adherentes al endotelio corneal, pudiéndose objetivar cambios similares en el iris, en la región trabecular y en el cristalino.

Los pacientes con toxoplasmosis atípica, histopatológicamente, presentan zonas locales de necrosis de la retina interna con un mínimo infiltrado de células inflamatorias y múltiples microorganismos del parásito viables y libres.

CLÍNICA DE LA TOXOPLASMOSIS SISTÉMICA

La toxoplasmosis es una enfermedad con un amplio espectro de sintomatología clínica que engloba desde formas asintomáticas hasta cuadros de gran gravedad que pueden llegar a ser mortales. Dado que un 90% de los casos presentan infección asintomática o síntomas leves, la mayoría de los pacientes no son diagnosticados. Hay que destacar las diferencias de la enfermedad en personas inmunocompetentes y en diversos grupos de riesgo como son los casos congénitos y los pacientes inmunocomprometidos.

Infección aguda adquirida

El período de incubación es de 10 a 14 días y puede manifestarse como un síndrome mononucleósico con linfadenitis cervical y occipital moderada y mal estado general. En ocasiones se presentan linfadenopatía supraclavicular e inguinal, fiebre moderada, dolor de garganta, cefalea y mialgias. También puede existir pérdida de apetito, náuseas, vómitos o dolor abdominal. Es posible encontrar hepatoesplenomegalia, síntomas pulmonares o cardíacos y erupción cutánea. El cuadro generalmente se autolimita al cabo de 3 ó 4 semanas, pero hay cuadros crónicos con consecuencias importantes (10,32).

Toxoplasmosis congénita

El diagnóstico temprano es de vital importancia en mujeres embarazadas a causa del riesgo que representa para el feto. Se ha estimado que la prevalencia de toxoplasmosis congénita es de 1 por cada 10.000 nacidos vivos en Estados Unidos (33) y de 1 de cada 12.000 nacidos vivos en Gran Bretaña (34). La infección crónica materna no está asociada a la enferme-

dad congénita. El daño es más importante cuando la infección se produce durante el primer trimestre del embarazo y podría conducir a un aborto espontáneo a la muerte fetal. Afortunadamente, la infección es más frecuente en los tres últimos meses de la gestación.

La enfermedad severa se presenta en aproximadamente el 10% de los casos infectados *in utero*, aunque la mayor parte de las infecciones asintomáticas en el momento del nacimiento redundarán en secuelas. La patología severa manifiesta se presenta como una infección generalizada con hepatoesplenomegalia, neumonía intersticial, miocarditis e ictericia. Las lesiones en el sistema nervioso central incluyen microencefalia, hidrocefalia, convulsiones, retardo psicomotor y coriorretinitis con ceguera. La tetrada típica es rara y engloba hidrocefalia, microcefalia, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales bilaterales. El sistema ventricular es el más afectado en el neonato y la obstrucción inflamatoria de los ventrículos tercero y lateral con necrosis y vasculitis puede causar hidrocefalia, y el incremento en la presión intracerebral puede producir destrucción hipotalámica (35).

Toxoplasmosis en inmunocomprometidos

La toxoplasmosis en pacientes inmunocomprometidos (SIDA, trasplantes, quimioterapia,...) es una causa importante de muerte, ya sea por reactivación o infección aguda. Los principales órganos de diseminación son el sistema nervioso central, corazón, hígado y pulmones, donde la respuesta inmune es limitada, produciéndose lesiones celulares extensas que pueden conducir a encefalitis, pericarditis, miocarditis, neumonía intersticial y Síndrome de Guillain-Barré (36).

DIAGNÓSTICO DE LA TOXOPLASMOSIS OCULAR

El diagnóstico de la toxoplasmosis se basa fundamentalmente en las características clínicas de la lesión, en forma de área de retinitis activa adyacente a una cicatriz coriorretiniana inactiva. Los resultados de las pruebas de laboratorio para la infección por toxoplasma son complementarias al diagnóstico clínico. Los métodos actuales de laboratorio se suelen usar para la confirmación de la toxoplasmosis en los pacientes con manifestaciones atípicas, y se incluyen: la determinación de anticuerpos IgM, Ig G, Ig A o Ig E específicos para *T. gondii* en sangre periférica o fluidos intraoculares, o la detección directa del pará-

sito mediante inmunofluorescencia, tinción Giemsa, análisis histológico, o técnicas de amplificación de ácido nucleico de *T. gondii* (37).

Serología

Las pruebas serológicas que se realizan más frecuentemente son el test de ELISA y la autofluorescencia indirecta para detectar anticuerpos específicos frente a *T. gondii*. Los criterios de la fase aguda de la infección incluyen la presencia de anticuerpos IgM, mientras que la fase crónica se define por la elevación de anticuerpos IgG sin positividad de las IgM. La IgM aparece en la primera semana y se mantiene varios meses en la enfermedad adquirida. La IgG aparece en la primera semana con una elevación máxima a las 8 semanas, y suele persistir a lo largo de la vida aunque a concentraciones más bajas. Por tanto, la presencia de títulos de Ig G en un paciente puede indicar tanto infección antigua como reciente. La seropositividad a *T. gondii* es frecuente y, consecuentemente, no es útil para confirmar el diagnóstico de enfermedad activa, tan sólo indica exposición actual o previa al microorganismo; sin embargo su ausencia sí que nos permite descartar la enfermedad (38).

En la infección congénita la IgM suele aparecer en los primeros meses después del nacimiento y su presencia en el recién nacido indica infección. Los anticuerpos IgM son producidos por el feto en respuesta a la infección por *Toxoplasma*, por lo que son específicos para la infección fetal, ya que la IgM materna no puede atravesar la barrera placentaria. De igual manera, los títulos de IgA pueden ser útiles en el diagnóstico de la toxoplasmosis congénita en un feto o en un neonato, ya que la producción de IgM suele ser escasa durante este período, y la presencia de anticuerpos IgG puede deberse a la transferencia pasiva de anticuerpos maternos en el útero. Los anticuerpos Ig A desaparecen normalmente hacia el séptimo mes de vida (38).

El diagnóstico serológico de toxoplasmosis en los pacientes inmunocomprometidos es difícil por la baja respuesta de anticuerpos, inclusive los anticuerpos IgM pueden no detectarse y puede no haber incremento de anticuerpos IgG.

Anticuerpos en fluidos intraoculares

Las IgG parecen ser, también, la clase principal de inmunoglobulinas implicadas en la respuesta humo-

ral intraocular contra el parásito, seguidas de las Ig A. En 1996 Desmonts (39) describió un método para determinar la relación entre los anticuerpos anti-*Toxoplasma* en fluidos intraoculares y el suero. El índice serológico de Goldmann-Witmer-Desmonts (GW) valora la producción intraocular de anticuerpos IgG, al ser como hemos comentado los más frecuentemente implicados, comparando los valores con los anticuerpos en sangre periférica: así pues, el coeficiente establece una relación entre concentraciones de anticuerpos específicos (en humor acuoso o vítreo)/ IgG total (acuoso o vítreo) respecto a las concentraciones de anticuerpo específico (sangre)/ IgG total (sangre), cuantificados mediante la prueba ELISA o un radioinmunoensayo. En los pacientes sin infección, el coeficiente es aproximadamente 1, pero varía desde 0,5 a 2,0 en el ojo sano de los pacientes con toxoplasmosis ocular unilateral. Un resultado mayor a 8 se considera diagnóstico de producción humoral local, por lo que es indicativo de toxoplasmosis ocular. La determinación de la producción local de anticuerpos en humor acuoso es equivalente a la del humor vítreo, por lo que la muestra de fluido intraocular obtenida habitualmente para la determinación del coeficiente GW es el humor acuoso (40). Aun así, al requerir de una paracentesis de cámara anterior para extraer el humor acuoso, en muchos centros no se utiliza como prueba diagnóstica sistemática.

Debido a la elevada prevalencia de seroconversión, la positividad IgG frente al *T. gondii*, tiene escaso valor diagnóstico, y el coeficiente GW en humor acuoso (teniendo en cuenta la patogenia de la enfermedad ocular) podría ser útil sobre todo en fases iniciales con menos de una semana de evolución. Los quistes retinianos formados tras la primoinfección contienen bradizoítos que se transforman en taquizoítos (forma patogénica del toxoplasma) y se liberan cuando se rompe el quiste (produciéndose, pues, una recidiva) como respuesta a estímulos no del todo definidos. Sin embargo, la liberación es muy lenta y los taquizoítos se hacen detectables en fases ya tardías, cuando los fenómenos inflamatorios son ya evidentes, por lo que la sensibilidad de la reacción en cadena de la polimerasa en esta fase es muy inferior a la del GW (41).

Reacción en cadena de la polimerasa en fluidos oculares (PCR)

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite identificar *T. gondii*, tanto en fluidos oculares

(humor acuoso o vítreo) como en el tejido retiniano en parafina. Puede detectar el ADN del *Toxoplasma* en la muestra, donde la diana es parte de un ADN ribosomal y el segmento de pares de bases se amplifica con el oligonucleótido sintético que actúa como cebador. El ADN se obtiene a partir de las muestras mediante una preparación adecuada y se amplifica en una reacción que contiene, entre otros, los cuatro trifosfatos desoxirribonucleótidos, los dos cebadores oligonucleótidos y la Taq polimerasa. Normalmente esta amplificación se lleva a cabo con un ciclo térmico automatizado.

La escasa muestra de humor acuoso obtenida limita la sensibilidad de la PCR de *T. gondii* en humor acuoso, que se ha descrito del 18-46%. La realización de PCR está especialmente recomendada en el caso de pacientes inmunodeficientes con focos atípicos extensos frente al GW, ya que la capacidad para producir anticuerpos podría estar comprometida en dicho grupo (42). Sin embargo, la determinación de la producción local de anticuerpos sería útil en los pacientes inmunocompetentes con un área pequeña de retinitis. En un estudio se demostró que la producción intraocular de IgG anti-*T. gondii* se observaba de forma más frecuente en los pacientes con recidivas, mientras que era más frecuente detectar ADN de *T. gondii* mediante PCR en los pacientes con toxoplasmosis ocular primaria (38). La técnica de PCR para *T. gondii* tiene más valor en el vítreo. En un estudio (43) determinaron *T. gondii* mediante PCR en humor vítreo de 7 pacientes con toxoplasmosis ocular, indicando el gran valor de esta prueba en humor vítreo, ya que fue positiva en todos los casos. Un punto de interés es la correlación entre la PCR para *T. gondii* de humor acuoso y la de sangre periférica. De esta forma, se ha demostrado que la determinación de *T. gondii* mediante PCR en humor acuoso es equivalente a la de la sangre periférica en los pacientes con reactivación ocular, por lo que la toxoplasmosis ocular no debe considerarse como un evento local (44).

PATOGENIA DE LA RETICOROIDITIS TOXOPLÁSMICA

La infección por *Toxoplasma gondii* produce dos tipos de respuesta inmunitaria en el huésped: humoral y mediada por células, confirmando la primera de ellas sólo una protección parcial, y siendo la última la respuesta principal contra la infección.

Durante la fase aguda, la respuesta humoral se basa en la producción de elevados títulos de anti-

cuerpos IgG, que descienden progresivamente hasta llegar a un nivel estable y permanecer de por vida. Las IgM son originadas en la primera semana de la infección, desapareciendo en uno o dos meses, aunque en muchos casos pueden ser detectadas durante varios meses, e incluso años en algunos (37).

El mecanismo principal para el control de la infección en individuos inmunocompetentes es la respuesta inmunitaria mediada por células. En un primera fase aguda, la respuesta produce células natural killer (NK) que se erigen como los elementos esenciales en los medios de defensa del huésped. Tras varios días, las células T específicas son desarrolladas, confirmando además la protección a largo plazo contra el parásito. Las células T CD4+ parecen actuar de forma sinérgica con las CD8+, que son primordiales para la protección del huésped (45).

Las citoquinas y las quinasas adquieren un reconocido papel clave en la producción de la respuesta inmunológica. Las citoquinas son glicoproteínas producidas por las células del sistema inmunitario que actúan en los procesos de inmunorregulación y defensa del huésped. Ciertos estudios han determinado que las citoquinas de tipo 1 (TH₁), tales como interferón- γ (IFN- γ), interleuquinas 2 y 12 (IL-2 y IL-12) y factor de necrosis tumoral (TNF- α), median una respuesta inmunitaria protectora contra la infección por *Toxoplasma gondii* (46). El IFN- α actúa de forma sinérgica con el TNF- α , estimulando la emisión de óxido nítrico (NO), que produce la inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial, disminuyendo, por tanto, la tasa de replicación, e induciendo la diferenciación de taquizoito a bradizoito (46,47). En definitiva, estas citoquinas de tipo I son cruciales como protectoras de la inmunidad, y la ausencia de cualquiera de estos mediadores proinflamatorios conlleva a un aumento en la severidad y extensión del daño tisular, como resultado de un crecimiento incontrolado de los taquizoitos. Por otro lado, las citoquinas de Tipo 2 (TH₂), como la IL-10, IL-6 e IL-4, son necesarias para regular una respuesta TH₁ que en caso de ser excesiva podría ser nociva para el huésped (48).

Se han asociado varios polimorfismos en genes de interleuquinas relacionadas tanto con el riesgo de desarrollar retinocoroiditis toxoplásmica tras la infección, como con el riesgo de enfermedad recurrente. Por ejemplo, los pacientes con polimorfismos genéticos relacionados con la baja producción de IL-10, así como determinados polimorfismos del IFN γ , parecen más predispuestos a desarrollar enfermedad ocular tras la infección (49). Por otra parte, los pacientes con genotipos relacionados con una alta producción de

IL-1 α podrían estar más predispuestos a desarrollar formas recurrentes (50).

En referencia a la toxoplasmosis ocular, no se ha encontrado una mayor prevalencia de determinados tipos de HLA en pacientes con toxoplasmosis ocular respecto a los de la población general (51).

CLÍNICA DE LA TOXOPLASMOSIS OCULAR

El diagnóstico de la retinocoroiditis toxoplásmica es fundamentalmente clínico, mediante oftalmoscopia, por el aspecto funduscópico de la lesión (foco de retinitis adyacente o no a cicatriz coriorretiniana), aunque puede apoyarse en una determinación serológica.

Los síntomas están presentes en el 90% de los pacientes con formas activas y éstos pueden consultar por miodesopsias, escotoma o pérdida de visión, como en los casos con afectación foveal u opacidad de medios por vitreítis. En el 75% de los casos el primer episodio de toxoplasmosis ocular acontece entre los 10 y 35 años de edad. En la mayoría de las series se describe una alta prevalencia de lesiones recurrentes, que se han encontrado en edades superiores (42,9 años) a la de los pacientes con formas primarias (26,2 años) (52).

Formas clínicas de presentación

Formas primarias y recurrentes

La toxoplasmosis ocular suele presentarse como un foco de retinitis que afecta a las capas internas de la retina, mostrándose como una lesión blanquecina, con edema retiniano circundante y con vitreítis moderada o severa suprayacente. La retina constituye el punto principal de infección, pero la coroides puede estar secundariamente afectada por la respuesta inflamatoria asociada. En cuanto a la morfología de la lesión activa, se clasifica como retinocoroiditis toxoplásmica primaria (focos necrotizantes únicos o múltiples sin cicatriz adyacente) (fig. 1 y 2) o recurrente (retinitis focal adyacente a cicatriz coriorretiniana) (1). La infección adquirida en el período postnatal parece ser responsable de hasta dos terceras partes de la enfermedad ocular. Habitualmente los episodios primarios de toxoplasmosis ocular transcurren de forma asintomática y autolimitada, y por ello los pacientes no consultan al oftalmólogo y por tanto son infradiagnosticados, a diferencia de las formas



Fig. 1: *Toxoplasmosis ocular primaria (foco retinocoroiditis en ausencia de cicatrices).*

recurrentes que son las más frecuentes en la práctica clínica. Las recurrencias de la infección se atribuyen a la multiplicación de parásitos de los quistes retinianos de los bordes de las cicatrices coriorretinianas, pero los factores que predisponen a dicha reactivación siguen siendo desconocidos.

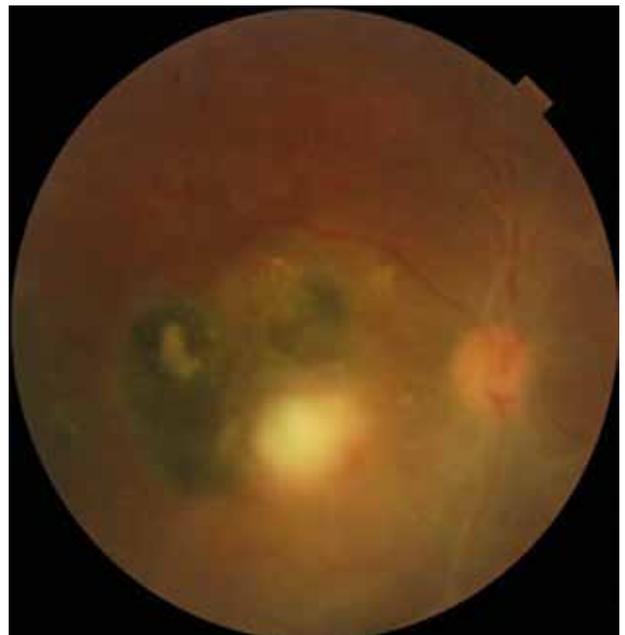


Fig. 2: *Toxoplasmosis ocular recurrente (foco activo adyacente a cicatriz coriorretiniana).*

Formas congénitas

La retinocoroiditis es la anomalía más frecuente encontrada en pacientes con infección congénita. La enfermedad es bilateral en el 65-85% de los casos y afecta a la mácula en el 58% (53). Esta predilección de la toxoplasmosis congénita por afectar el polo posterior podría estar relacionada con la anatomía de la arteria terminal de la circulación macular fetal o por la falta de maduración de los linfocitos T en el área macular (54) (fig. 3).

Formas externas

La toxoplasmosis retiniana puntata externa (PORT) se presenta como lesiones múltiples necróticas localizadas en las capas externas retinianas y el epitelio pigmentario retiniano, con recurrencias frecuentes y escasa afectación vítrea. La PORT debe diferenciarse de las lesiones que aparecen en la coroiditis multifocal, corioidopatía punctata interna, coroiditis serpinginosa y de la neurorretinitis subaguda unilateral difusa (55) (fig. 4).

Formas inflamatorias sin retinitis

Las reacciones inflamatorias intraoculares sin foco necrotizante de retinocoroiditis pueden ocurrir en pacientes con toxoplasmosis sistémica adquirida. Holland et al. (56) revisaron 10 pacientes con



Fig. 3: Cicatriz coriorretiniana superior a la mácula en un paciente con toxoplasmosis ocular congénita bilateral.



Fig. 4: Forma externa de toxoplasmosis con lesiones de coroiditis multifocal en el área macular.

evidencia de infección reciente de *T. gondii* que presentaron células en humor vítreo o haze (10 pacientes), células en cámara anterior (7 pacientes), y vasculitis retiniana (7 pacientes). Cuatro de los 9 pacientes presentaron focos de retinitis o cicatrices retinocoroideas durante el seguimiento. Los autores concluyeron que la vasculitis retiniana y las reacciones inflamatorias asociadas pueden ser las únicas manifestaciones oftalmológicas durante los estadios iniciales de la infección recientemente adquirida de *T. gondii*. La aparición tardía de focos de retinitis o de cicatrices retinocoroideas toxoplásmicas sugieren que la inflamación inicial aislada podría estar causada por la presencia de parásitos en el tejido retiniano.

Patología adyacente

La afectación del nervio óptico por toxoplasma no es frecuente. Los pacientes pueden presentar desde una papilitis aislada, a un edema de papila asociado a un foco activo retiniano, o a un cuadro de neurorretinitis con desprendimiento seroso peripapilar y macular con posterior formación de la estrella macular (fig. 5). En el diagnóstico diferencial de papilitis aislada por *Toxoplasma* debe incluirse la neuritis óptica, neuropatía isquémica anterior, sarcoidosis, tumores de la cabeza del nervio óptico y otras causas de retinitis que pueden afectar la papila como *Candida*, citomegalovirus, virus herpes simple y virus varicela-zóster (57). La neurorretinitis se ha descrito en algunos pacientes con toxoplasmosis, los cuales consultan por una pérdida significativa de la agudeza visual y, aunque en la mayoría de los casos se recupera tras tratamiento antiparasitario,



Fig. 5: *Neuroretinitis secundaria a toxoplasmosis ocular con exudados lipídicos en la mácula.*

pueden persistir defectos en el campo visual (58,59). La presencia de inflamación vítrea severa, cicatrices retinocoroideas o las recurrencias ayudan a diferenciarla de otras formas de neuroretinitis más comunes, como la enfermedad por arañazo de gato.

Si las lesiones agudas se localizan cerca de un vaso retiniano principal, puede ocasionarse una oclusión de rama arterial o venosa de la retina (60). La arteritis de Kyrieleis hace referencia a la acumulación de exudados periarteriales que puede producirse adyacente o no al foco de retinitis (fig. 6). Otras formas de enfermedad vascular retiniana asociada a toxoplasmosis descritas son la vasculitis en escarcha (o frosted branch angiitis) y las manchas de Roth (fig. 7). La vasculitis en escarcha fue descrita en Japón como una uveítis aguda bilateral con envainamiento severo de los vasos retinianos, aunque también puede ser unilateral (61). La mayoría de los casos son idiopáticos, pero algunos se han asociado a enfermedades autoinmunes, leucemia, linfoma, citomegalovirus y títulos elevados de anticuerpos del virus Ebstein-Barr y de estreptolisina (62,63). La vasculitis en escarcha asociada a coriorretinitis toxoplásmica suele resolverse tras tratamiento con esteroides y antiparasitarios (64). Aunque lo más frecuente es encontrar periarteritis relacionada con la toxoplasmosis, la presencia de envainamiento difuso de arterias y venas con exudación submacular también puede ocurrir en estos pacientes. Se han descrito casos de vasculitis en escarcha toxoplásmica, en presencia o

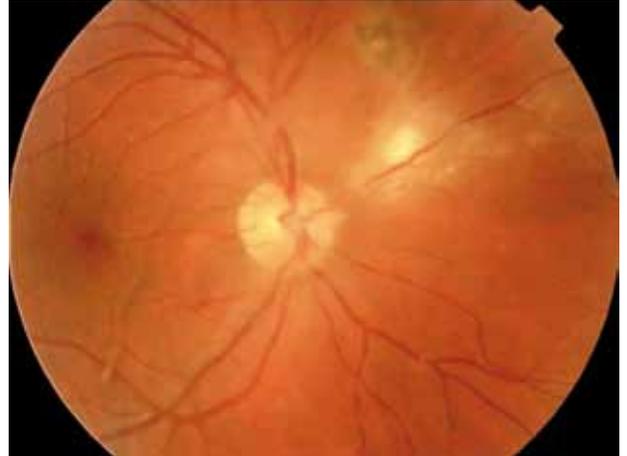


Fig. 6: *Arteritis retiniana en la vecindad de foco activo de retinocoiditis toxoplásmica.*

no de cicatrices o de focos de retinitis, pudiendo presentarse por tanto en formas aisladas o recurrentes (65). Algunos pacientes pueden presentar manchas de Roth, es decir, hemorragias retinianas de centro blanquecino dispersas y múltiples (66).

Los signos inflamatorios asociados a la toxoplasmosis ocular pueden ser de magnitud variable e involucrar distintas partes del ojo produciendo vasculitis, vitreítis y uveítis anterior. La inflamación del vítreo suele ser más intensa en la proximidad del foco activo de retinocoroiditis, no obstante, si la inflamación retiniana no se extiende a través de la membrana limitante interna pueden no existir células en cavidad vítrea. La toxoplasmosis ocular es una de las pocas formas de uveítis que puede cursar con hipertensión ocular durante la fase de inflamatoria (19-33%) (67,68).

En un estudio retrospectivo multicéntrico de pacientes con toxoplasmosis ocular activa identifica-

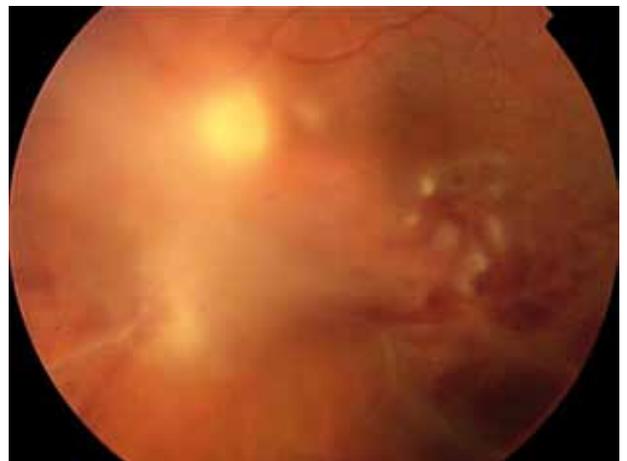


Fig. 7: *Vasculitis retiniana hemorrágica con foco activo de toxoplasmosis y celularidad en el vítreo.*

ron la relación entre los signos inflamatorios y otros factores de la enfermedad y del huésped (68). La inflamación intraocular se correlacionó con la edad avanzada, lesiones retinianas grandes y la localización extramacular del foco coriorretiniano activo. El incremento de la presión intraocular se asoció con el aumento de células en cámara anterior y con la afectación extramacular. Asimismo, en cuanto a las consideraciones epidemiológicas del estudio, se evidenció que la inflamación intraocular fue más severa entre los pacientes de Brasil que en los europeos y norteamericanos.

Formas de presentación atípica

Las formas atípicas de la enfermedad son difíciles de diagnosticar y suelen afectar a pacientes ancianos

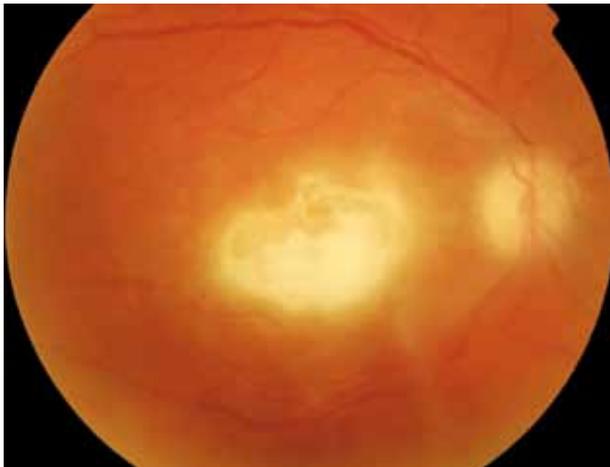


Fig. 8: Lesión necrotizante extensa en el área macular sin cicatrices coriorretinianas.

e inmunodeprimidos, y requieren de un alto índice de sospecha. Se incluyen en este grupo los pacientes con áreas extensas de necrosis, neurorretinitis y otras formas de neuropatía óptica, retinitis punctata externa, vasculitis retiniana, el desprendimiento de retina, la escleritis, las reacciones inflamatorias intraoculares sin foco necrotizante de retinocoroiditis, las oclusiones vasculares retinianas y la retinopatía pigmentaria unilateral que simula retinitis pigmentosa (69).

La retinocoroiditis toxoplásmica puede manifestarse con focos de retinitis activa sin cicatriz adyacente y vitreítis severa, pudiendo simular clínicamente una retinitis viral, infección fúngica o bacteriana, o linfoma intraocular (fig. 8). En los casos que simulan un síndrome de necrosis retiniana aguda, debe realizarse inicialmente PCR y/o GW de humor acuoso para establecer el diagnóstico aunque en la mayoría de las ocasiones es necesaria la vitrectomía. Deben considerarse como posibles diagnósticos: retinitis sífilítica, endoftalmitis por *Aspergillus*, enfermedad de Behçet y linfoma intraocular (6,2%) (70). En los pacientes a los que se realiza vitrectomía diagnóstica debe realizarse análisis citológico y PCR o incluso mediante análisis histopatológico tras biopsia vítrea o coriorretiniana (71) (fig. 9 A y B).

La toxoplasmosis ocular se considera una entidad rara en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, estos pacientes presentan formas más agresivas de uveítis, probablemente por la disminución en la inmunidad celular inherente en ellos. Las alteraciones en la inmunidad del huésped tanto en mecanismos innatos como adaptativos podrían incrementar la prevalencia y severidad de la infección, ya que estos cambios afectan a linfocitos, células NK, macrófagos, y por tanto a la producción de citoquinas, las cuales

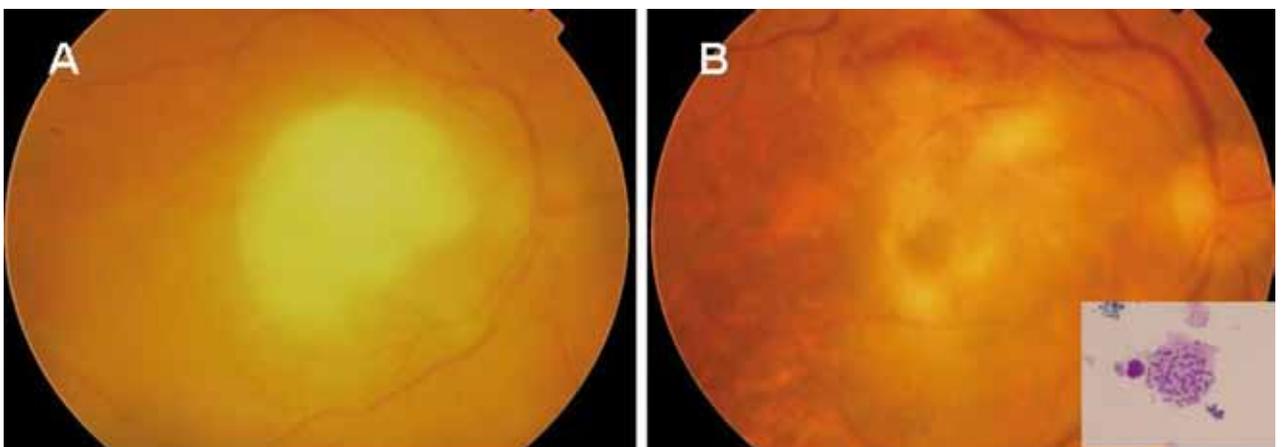


Fig. 9: Lesión necrotizante en área macular (A). Aspecto de fondo de ojo posterior a tratamiento específico antitoxoplásmico. Se evidenciaron quistes de toxoplasma mediante aspirado subretiniano en vitrectomía diagnóstica (B).

se han visto implicadas en las defensas del huésped contra *T. gondii*.

Los pacientes mayores de 50 años que son diagnosticados de toxoplasmosis ocular presentan en un porcentaje inferior al 50% formas típicas de retinocoroiditis (68,72,73). La mayoría de estos pacientes suelen presentar lesiones atípicas extensas, de tamaño mayor a 3 diámetros de disco, y suelen desarrollar con más frecuencia complicaciones incluyendo membrana epiretiniiana, edema macular quístico crónico y opacidad vítrea persistente. El tamaño de las lesiones activas y la duración prolongada de la enfermedad descrita en este subgrupo de pacientes podría deberse a la replicación prolongada del parásito, posiblemente por la alteración en la función inmunológica subyacente.

Los pacientes inmunodeprimidos, como aquellos con enfermedad de Hodgkin, tumores hematológicos, trastornos colágeno-vasculares, trasplante de órganos o pacientes con SIDA, pueden también desarrollar retinocoroiditis toxoplásmica, aunque suelen ser formas diferentes a las descritas en los sujetos inmunocompetentes. Las lesiones de retinocoroiditis suelen ser de gran tamaño, y se ha descrito que hasta una tercera parte de las lesiones superan los cinco diámetros de disco en estos pacientes. Además entre un 18-38% de los pacientes presentan afectación bilateral. Habitualmente se desarrolla una reacción inflamatoria vítrea sobre la zona de retinocoroiditis activa, aunque el grado de la reacción suele ser inferior al observado en personas inmunocompetentes (74).

La infección de adquisición reciente o la diseminación de la infección desde una localización extraocular constituyen las causas más probables de esta entidad en el subgrupo de los pacientes afectados de SIDA. La infrecuente observación de cicatrices retinocoroideas previas (4-6% de los casos) y la detección de títulos de IgM específica en el 6-12% de los pacientes respaldan estas conclusiones (75). El diagnóstico debe realizarse sin demora, puesto que el comportamiento de la toxoplasmosis es más agresivo en estos pacientes, y el trastorno puede progresar, en ausencia de tratamiento, con afectación cerebral, a diferencia del proceso de resolución espontánea descrito en sujetos inmunocompetentes. La asociación con toxoplasmosis cerebral o diseminada constituye una causa destacada de morbimortalidad en estos pacientes. Los estudios de neuroimagen (como la resonancia magnética cerebral) están justificados en pacientes inmunodeprimidos, como los infectados por VIH con toxoplasmosis ocular activa, con el fin de descartar la afectación del sistema nervioso central, porque se han descrito lesiones toxoplásmicas

intracraneales en el 30% de estos pacientes con retinocoroiditis toxoplásmica (76).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DE DIAGNÓSTICO

Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica (OCT) permite analizar con detalle las alteraciones morfológicas de todo el espesor de la retina, y en la retinocoroiditis toxoplásmica se ha demostrado su capacidad de detectar alteraciones estructurales no perceptibles por funduscopia convencional, como algunas formas de edema macular o tracción vitreomacular, alteraciones íntimamente relacionadas con la pérdida visual.

La OCT del área macular permite analizar el tipo de edema macular, pudiendo diferenciar entre un patrón difuso, cistoide, desprendimiento seroso o mixto. Además, proporciona la capacidad para valorar el estado de la interfase vitreomacular, detectando el síndrome de tracción vitreomacular o la formación de membranas epiretiniianas.

Los focos de retinocoroiditis activos se presentan en la OCT como áreas hiperreflectivas de la capa interna de la retina que corresponden a la zona de retinitis, junto con áreas hiporreflectivas de la coroides subyacente (fig. 10) (77). La OCT permite valorar la reacción de la hialoides posterior en relación a la lesión, estando habitualmente engrosada y pudiendo permanecer adherida, parcialmente desprendida en el área de la lesión, o completamente desprendida y hallándose, por tanto, un desprendimiento de vítreo posterior. La prevalencia de desprendimiento de vítreo posterior es baja en edades menores a 40 años, sin embargo, la inflamación intraocular es un factor predisponente (78). También pueden observarse unas imágenes hiperreflectivas en forma de cuerpos asféricos, localizados en la interfase vitreoretiniiana. Las cicatrices coriorretiniianas muestran adelgazamiento retiniiano, hiperreflectividad y engrosamiento del epitelio pigmentario de la retina, y atrofia foveal (79) (fig. 11).

La OCT de las lesiones de retinitis puntata externa activas muestra hiperreflectividad y engrosamiento del epitelio pigmentario de la retina y la coriocapilar, y en ocasiones, con extensión a la retina neurosensorial (fig. 12) (80).

La OCT permite también detectar complicaciones como la membrana neovascular corioidea secundaria a retinocoroiditis toxoplásmica, que suele presentarse con hiperreflectividad de las capas retiniianas externas con fluido subretiniiano acompañante (81).

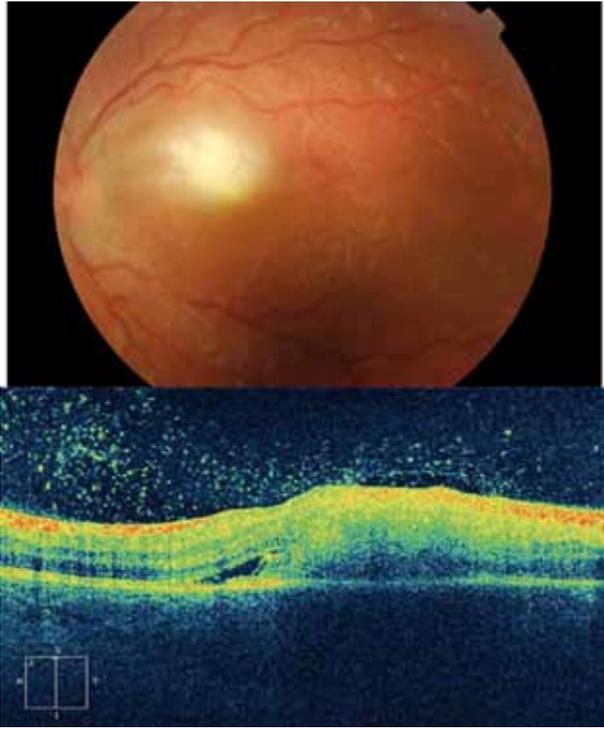


Fig. 10: Lesión activa de retinocoroiditis toxoplásmica (foto superior). Aspecto de la OCT a nivel de la lesión que muestra edema retiniano (foto inferior).

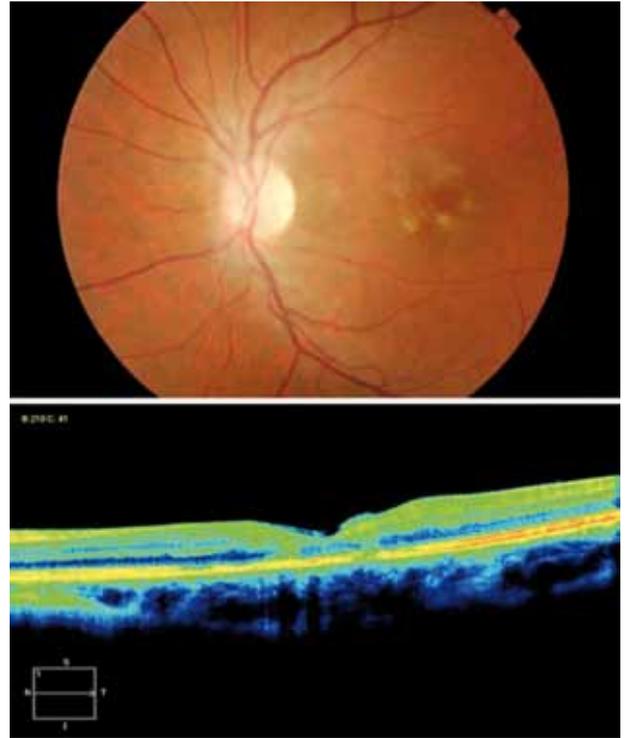


Fig. 12: Lesiones externas de toxoplasmosis (foto arriba). Aspecto de la OCT a nivel de lesiones (foto abajo).



Fig. 11: Lesión cicatricial de toxoplasmosis congénita (foto superior). Aspecto de la OCT a nivel de la lesión que muestra atrofia completa de retina neurosensorial (foto inferior).

Angiografía fluoresceínica

La angiografía fluoresceínica es una prueba invasiva, cuya realización puede ser necesaria en casos seleccionados por la información adicional que aporta. Por ejemplo, en ocasiones algunos pacientes con retinocoroiditis toxoplásmica activa pueden presentar vasculitis retiniana, inflamación de la papila óptica, o membrana neovascular asociada al foco coriorretiniano (82). Una excelente herramienta para detectar si existe isquemia periférica es la angiografía de campo amplio (Optomap).

COMPLICACIONES OCULARES ESTRUCTURALES

A pesar del tratamiento médico, las complicaciones no son excepcionales y, en algunos casos, requieren tratamiento quirúrgico para preservar la visión. Entre las complicaciones oculares se incluyen la formación de cataratas (producida por la propia inflamación o por el tratamiento con esteroides) o el glaucoma secundario (el cual está en relación directa con la inflamación intraocular, y en casos graves, puede aparecer por seclusión pupilar y cierre an-

gular) (84). Además, los pacientes pueden presentar edema macular quístico o desprendimiento de retina seroso (68).

La neovascularización coroidea puede producirse adyacente a las cicatrices por toxoplasmosis o asociada a un brote activo, siendo probablemente secundaria a una disrupción de la membrana de Bruch en el área de coriorretinitis necrotizante (fig. 13). Se han descrito varios tratamientos con terapia fotodinámica (85), anti-VEGF incluyendo bevacizumab y ranibizumab (86,87), y la cirugía submacular (88) con buenos resultados. Las membranas coroideas pueden simular cuadros de retinocoroiditis toxoplásmica activa y viceversa, en el contexto de un cuadro clínico compatible (cicatrices coriorretinianas sugestivas e inflamación escasa o ausente). Es importante diferenciar reactivación de toxoplasmosis y membrana neovascular ya que el abordaje terapéutico es diferente (89).

Otras lesiones vasculares retinianas descritas son la oclusión de una rama de arteria o vena de la retina en su paso a través de un área de retinitis activa, o la periflebitis o periarteritis durante las fases agudas de la retinocoroiditis que pueden conllevar a vasculitis oclusiva, y posterior isquemia retiniana con neovascularización secundaria (90,91).

La vitreítis intensa puede dar lugar a la formación de membranas epirretinianas y tracción vitreo-retiniana adyacentes al área de retinocoroiditis. Los pacientes con toxoplasmosis con inflamación intraocular severa también pueden presentar tracciones secundarias que pueden ser responsables de roturas retinianas, desprendimiento de retina y síndrome de tracción vitreo-macular.

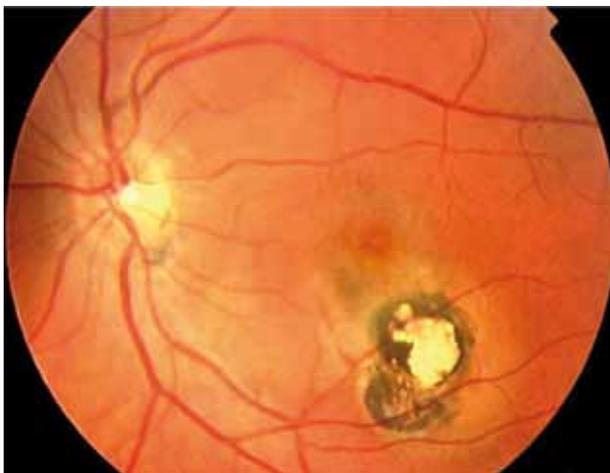


Fig. 13: Membrana neovascular coroidea subfoveal secundaria a cicatriz de toxoplasmosis.

PRONÓSTICO VISUAL

Se ha reportado que hasta un 41% los pacientes afectados de toxoplasmosis presentarán deterioro de la agudeza visual, y un 94% presentarán defectos del campo visual irreversibles (92). Entre los factores de riesgo de pérdida de visión se han descrito la infección congénita, la localización macular, la severidad de inflamación ocular y la administración de corticosteroides sin el uso coadyuvante de fármacos antiparasitarios (52,93).

El curso natural de la toxoplasmosis ocular y el pronóstico visual se debe a la frecuencia de las recurrencias, localización de las lesiones, y rapidez de instauración del tratamiento antiparasitario y antiinflamatorio.

RECURRENCIAS

Se ha demostrado que las recurrencias suelen aparecer en forma de clusters o racimos, y producirse, por tanto, en periodos próximos a un episodio activo, con una incidencia acumulada durante el primer, segundo y tercer año tras un brote activo del 32%, 53% y 64%, respectivamente (1). Además, en un estudio de 5 años de seguimiento recurrieron un 79% de 76 casos, con una media entre dos recurrencias de 3 años, y un rango de 2 meses a 25 años (52). Aunque el riesgo de recurrencias disminuye con el tiempo, siempre existe riesgo de reactivación, y pueden producirse tras muchos años de latencia, siendo más frecuentes entre los pacientes jóvenes o tratados previamente con esteroides sin antibioterapia específica. Se ha reportado un riesgo acumulado de recurrencias durante el primer año del 29%, y la recurrencia puede ocurrir en el ojo contralateral aunque se ha descrito tan solo en el 15% de todos los casos (52). La tasa de recurrencias en la toxoplasmosis ocular congénita y postnatal es similar según los diversos estudios publicados (94).

Cada reactivación supone un nuevo episodio inflamatorio-infeccioso que se traduce en daño estructural. Se desconoce si las recurrencias se producen por diseminación del parásito que podría quedar acantonado en forma de quistes en las cicatrices coriorretinianas o, menos probablemente, ser secundarias a reinfecciones del huésped.

Algunos autores han propuesto diversos factores que podrían contribuir a la reactivación, como un traumatismo, cambios hormonales y alteraciones en los mecanismos celulares y humorales, ya que se han

descrito el embarazo (95) y la cirugía de catarata (95) como posibles situaciones favorecedoras de la toxoplasmosis ocular recurrente.

No obstante, la severidad de los brotes oculares y la tasa de recurrencias no son iguales en todos los pacientes, por lo que posiblemente dependan tanto de factores propios del huésped, como del parásito, así como de factores ambientales.

TRATAMIENTO DE LA TOXOPLASMOSIS

Tratamiento médico

La toxoplasmosis sistémica adquirida en un huésped inmunocompetente es una enfermedad benigna que remite de forma espontánea, por lo que en general no es necesario instaurar ningún tratamiento (96). En cambio, en los huéspedes inmunocomprometidos o en los casos de toxoplasmosis congénita la enfermedad puede ser potencialmente mortal y grave si no se administra tratamiento médico. En la toxoplasmosis ocular las indicaciones de tratamiento se realizan en base a la naturaleza y la localización de las lesiones activas, y el estado inmune del paciente. Las lesiones pequeñas y periféricas suelen curar de forma espontánea, mientras que las lesiones en polo posterior grandes o con afectación macular o del nervio óptico pueden causar una pérdida visual significativa si no se tratan. Asimismo, el tratamiento de la toxoplasmosis ocular está indicado en casi todos los pacientes inmunodeprimidos, sujetos con toxoplasmosis congénita y embarazadas con enfermedad adquirida ocular (97).

Los objetivos del tratamiento se dirigen a eliminar rápidamente el parásito y a reducir el proceso inflamatorio para limitar el daño retiniano, además de prevenir futuras recidivas y evitar la diseminación del microorganismo. Los fármacos antiparasitarios utilizados actualmente pueden eliminar los taquizoítos libres, pero ninguno de ellos es capaz de erradicar los quistes tisulares.

Actualmente no se ha llegado a ningún consenso sobre cuál es el mejor tratamiento antibiótico inicial, aunque el fármaco más utilizado es la combinación de **sulfametoxazol-trimetoprim** (Septin-forte®) durante 6 semanas. Se ha demostrado que el trimetoprim-sulfametoxazol es equivalente al tratamiento triple de la toxoplasmosis ocular (**pirimetamina, sulfadiacina y ácido fólico**), y se tolera mejor (98). Opremkak et al. (99) en una serie de 16 pacientes describieron que la combinación trimetoprim-sulfa-

metoxazol parecía constituir una alternativa segura y efectiva al tratamiento clásico, ya que todos los pacientes experimentaron una resolución de la retinocoroiditis y mejoría de la visión.

Habitualmente, en los neonatos con toxoplasmosis congénita, la administración de pirimetamina y sulfadiacina durante un año constituye el tratamiento farmacológico de elección, siempre en colaboración con un especialista de enfermedades infecciosas. En un estudio de 76 recién nacidos con toxoplasmosis ocular congénita, las lesiones retinocoroideas (54% maculares y 41% bilaterales) se inactivaron durante los primeros 10-14 días tras el tratamiento con pirimetamina y sulfadiacina, que fue prolongado durante 1 año (20). El efecto adverso más grave de la pirimetamina es la supresión reversible de la médula ósea, que es dosis dependiente, pudiendo ocasionarse anemia, leucopenia o trombocitopenia. El ácido fólico protege frente a la disminución de las plaquetas y los leucocitos que induce la pirimetamina. Otro efecto común menos frecuente de la pirimetamina es la intolerancia gastrointestinal. Además, al ser teratogénica, está absolutamente contraindicada en mujeres embarazadas. El efecto adverso más común de la sulfadiazina es la erupción cutánea, y el más grave la cristalización renal.

También pueden considerarse como fármacos alternativos la clindamicina, azitromicina y claritromicina. La **clindamicina** inicialmente se pensó que podría erradicar los quistes tisulares y disminuir las recurrencias, hecho, pero, que no pudo ser demostrado en humanos. Suele asociarse al tratamiento triple clásico o bien al trimetoprim y sulfametoxazol, y utilizarse en pacientes alérgicos a las sulfonamidas. El efecto adverso más grave de la clindamicina es la colitis pseudomembranosa.

De 108 pacientes con toxoplasmosis ocular tratados con uno de los tres regímenes de tratamiento (pirimetamina y sulfadiazina, clindamicina o trimetoprim-sulfametoxazol) Holland et al. (100) observaron, al comparar los resultados con los de los pacientes con lesiones periféricas que no habían sido tratados, que sólo la combinación de pirimetamina y sulfadiazina mostraba un efecto beneficioso. Sin embargo ninguna de estas pautas terapéuticas a corto plazo se asociaba a una reducción de la tasa de recidivas. El uso de la clindamicina intravítrea (1 mg/0,1 ml) puede considerarse en casos de recurrencias en mujeres embarazadas o en pacientes con intolerancia al tratamiento sistémico (101).

La **azitromicina** suele asociarse a la pirimetamina con buenos resultados, y puede ser una alternativa

apropiada, especialmente, en los pacientes con alergia a sulfadiazina. En un ensayo clínico randomizado de 46 pacientes con toxoplasmosis ocular activa, se dividió aleatoriamente a los pacientes en dos grupos: un primer grupo que recibió tratamiento con 250 mg de azitromicina y 50 mg/día de primetamina, y un segundo que fue tratado con 50 mg/día de pirimetamina y 1 g de sulfadiazina cuatro veces al día. Ambos grupos mostraron un grado similar de mejoría de la agudeza visual y de inflamación del vítreo, pero la combinación de azitromicina y pirimetamina tuvo casi un 50% menos de efectos secundarios cuando se comparó con los de la sulfadiazina y primetamina (102).

La **espiramicina** puede utilizarse en pacientes con toxoplasmosis adquirida durante el embarazo, de forma segura y sin riesgos indebidos de teratogenicidad, siendo este abordaje muy útil para reducir la tasa de transmisión del taquizoíta al feto. El tratamiento pretende evitar la infección del feto y limitar los daños cuando haya resultado infectado, así como limitar las secuelas oftálmicas en la madre.

La **atovaquone** se utiliza frecuentemente en casos de encefalitis toxoplásmica, especialmente en los pacientes con SIDA, y no disminuye las recurrencias de la enfermedad ocular (103).

Se puede utilizar **prednisona** a dosis bajas de 0,5-1 mg/kg al día durante 3-6 semanas para reducir la inflamación intraocular, o en casos de afectación macular o del nervio óptico. Los esteroides deben iniciarse a las 48 horas tras instaurar el tratamiento antibiótico y deben finalizarse antes de retirar los antibióticos. Como la retinitis parece deberse a una proliferación activa del parásito, la monoterapia con esteroides puede inhibir la respuesta inflamatoria, lo que conllevaría a una mayor proliferación de taquizoitos y a producir, por tanto, un mayor daño tisular, por lo que no deben utilizarse sin un tratamiento antibiótico simultáneo. Bosch-Driessen et al. (52) reportaron una serie de 154 pacientes con toxoplasmosis ocular que fueron tratados sólo con corticoides orales asociándose con peores resultados visuales.

En los pacientes inmunodeprimidos suele administrarse un tratamiento basado en diversas combinaciones de pirimetamina, sulfadiazina y clindamicina. Es preciso utilizar los corticoides de forma cautelosa en estos pacientes, siempre acompañados de una cobertura antimicrobiana adecuada debido al riesgo de inmunodepresión adicional de esta población. Al seleccionar el tratamiento, debe tenerse presente la posibilidad de toxoplasmosis cerebral o diseminada concomitante, junto con los efectos mielotóxicos de

la primetamina y de la sulfadiazina. Los pacientes con una inmunodepresión importante que no mejoren con el tratamiento precisarán de un tratamiento de mantenimiento continuado.

En aquellos casos que se asocie inflamación en cámara anterior, se deben añadir esteroides o ciclo-pentolato tópicos, y en casos de hipertensión ocular se debe añadir tratamiento hipotensor tópico.

En un estudio de Silveira et al. (104) de 124 pacientes con toxoplasmosis ocular en Brasil, la profilaxis secundaria de trimetoprim-sulfametoxazol cada 3 días durante 20 meses fue capaz de reducir las recidivas de un 23,6% en el grupo placebo a un 6,6% en los pacientes tratados, diferencia que fue estadísticamente significativa, y demostrando, por tanto, que es posible la prevención farmacológica de la enfermedad recurrente. Por ello, pues, la administración profiláctica de trimetoprim-sulfametoxazol podría ser de utilidad en los pacientes con recidivas frecuentes.

No existen estudios prospectivos randomizados multicéntricos que demuestren cuál es el fármaco antiparasitario de elección, los beneficios del tratamiento esteroideo, y la eficacia en el uso de fármacos profilácticos en los pacientes con toxoplasmosis ocular, y el tiempo de administración de éstos.

Tratamiento quirúrgico

Entre las complicaciones que requieren cirugía vitreoretiniana destacan el desprendimiento de retina regmatógeno y traccional, hemorragia vítrea, membrana epirretiniana y opacidad vítrea persistente.

En un estudio de 150 pacientes consecutivos diagnosticados de toxoplasmosis ocular se halló una frecuencia de desprendimiento de retina del 6%, y del 5% de desgarros retinianos (105). La inflamación severa del vítreo de los pacientes con toxoplasmosis ocular podría conllevar a una licuefacción vítrea y causar desprendimiento de retina traccional y regmatógeno, siendo ésta una complicación frecuente, sobretodo si se presentan simultáneamente otros factores de riesgo como degeneraciones retinianas miópicas.

En un estudio retrospectivo de 15 pacientes con complicaciones oculares tras retinocoroiditis toxoplásmica, se incluyeron 8 ojos con desprendimiento de retina, 2 ojos con membrana epiretiniana, 1 ojo con neovascularización coroidea, 1 ojo con hemorragia vítrea secundaria a tumor vasoproliferativo retiniano y 1 ojo con hemorragia premacular secundaria a vasculitis hemorrágica. A todos los ojos se le practicó una vitrectomía pars plana 20G. Un 73,3%

de los pacientes mejoraron 2 o más líneas de visión y como complicaciones secundarias a la cirugía destacaron un caso con desprendimiento de retina localizado, un caso con glaucoma y dos casos con formación de catarata (106) (fig. 14 A y B)

Un estudio de 12 ojos con opacidad vítrea persistente secundaria a toxoplasmosis ocular demostró una mejoría de la agudeza visual en todos los casos tras vitrectomía pars plana con 25G (107).

La cirugía submacular puede ser una opción de tratamiento de las membranas neovasculares asociadas a toxoplasmosis ocular, aunque esta técnica, al igual que la terapia fotodinámica, ha sido desplazada con la aparición de las inyecciones intravítreas de anti-VEGF (88).

En definitiva, la vitrectomía pars plana es un tratamiento efectivo, y con un buen perfil de seguridad, para el manejo de las complicaciones vitreoretinianas secundarias a toxoplasmosis ocular.

PREVENCIÓN

Varias medidas preventivas son aconsejadas para evitar la infección por *T. gondii*, sobretudo en aquellos grupos de riesgo como inmunodeprimidos o mujeres gestantes seronegativas (108). Por ejemplo, la cocción adecuada de carne a 67 grados C de temperatura o la congelación de ésta a -12 grados C durante más de 3 días, puede ser una medida eficaz para la destrucción de los quistes tisulares. Asimismo, un correcto lavado

de frutas y verduras con abundante agua puede prevenir la transmisión. La mejoría del estado de las granjas y de la red de suministro de agua potable pueden disminuir el riesgo de epidemias. Hay que tener especial cuidado en la manipulación de carne cruda, de los gatos y de tierra, por lo que se aconseja lavarse las manos o usar guantes. Las mujeres embarazadas seronegativas para los anticuerpos del *Toxoplasma gondii* deben evitar cualquier contacto con gatos y evitar la ingesta de carne cruda o poco cocinada (cerdo, pollo, cordero y ternera) que pudiese estar contaminada de quistes tisulares de *T. gondii*, y agua o leche no filtrada, con cloración inadecuada, contaminada por ooquistes de *T. gondii*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holland, G.N. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol*, 2003; 136(6): p. 973-88.
2. Holland, G.N. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management. *Am J Ophthalmol*, 2004; 137(1): p. 1-17.
3. Holland, G.N., et al. Analysis of recurrence patterns associated with toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*, 2008; 145(6): p. 1007-1013.
4. Levine, N.D. Protozoan parasites of nonhuman primates as zoonotic agents. *Lab Anim Care*, 1970; 20(2): p. 377-82.
5. Howe, D.K. and L.D. Sibley. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *J Infect Dis*, 1995; 172(6): p. 1561-6.

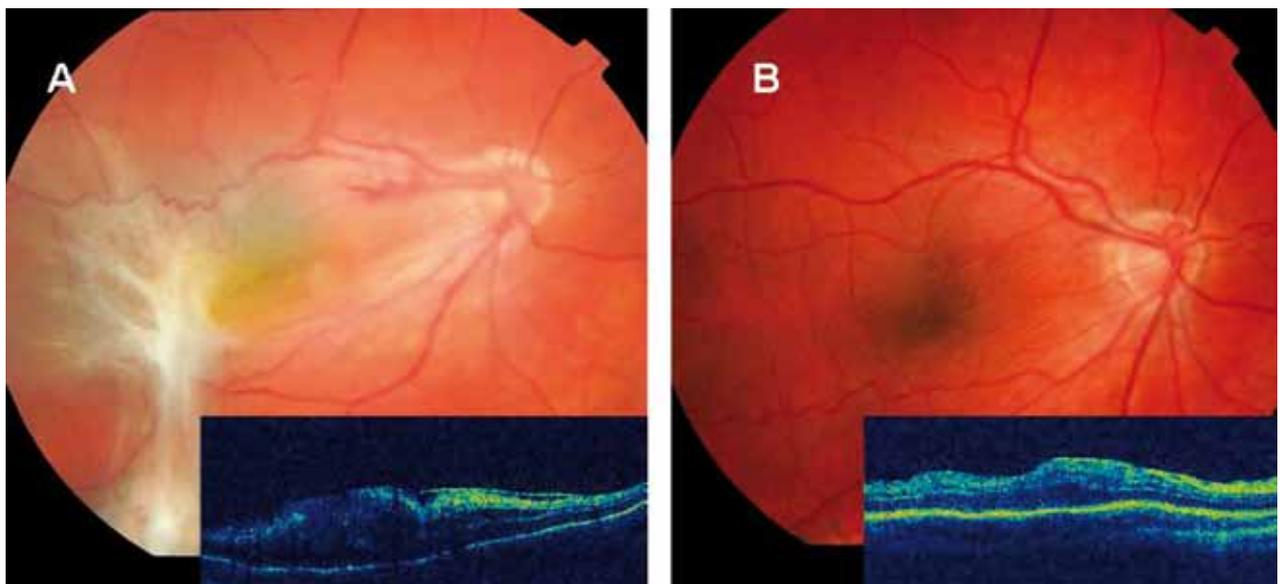


Fig. 14: Membrana epirretiniana secundaria a cicatriz toxoplásmica con OCT previo a cirugía de vitrectomía (A). Aspecto postquirúrgico después de vitrectomía y extracción de la membrana (B).

6. Saeij, J.P., J.P. Boyle, and J.C. Boothroyd. Differences among the three major strains of *Toxoplasma gondii* and their specific interactions with the infected host. *Trends Parasitol*, 2005; 21(10): p. 476-81.
7. Fuentes, I., et al. Genotypic characterization of *Toxoplasma gondii* strains associated with human toxoplasmosis in Spain: direct analysis from clinical samples. *J Clin Microbiol*, 2001; 39(4): p. 1566-70.
8. Grigg, M.E., et al. Unusual abundance of atypical strains associated with human ocular toxoplasmosis. *J Infect Dis*, 2001; 184(5): p. 633-9.
9. Lagardere, B. and M. Gentilini. The toxoplasmosis cycle. *Nouv Presse Med*, 1973. 2(23): p. 1600.
10. Montoya, J.G. and O. Liesenfeld. Toxoplasmosis. *Lancet*, 2004; 363(9425): p. 1965-76.
11. Jones, J.L., et al. Toxoplasma gondii infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol*, 2001; 154(4): p. 357-65.
12. Silveira, C., et al. Acquired toxoplasmic infection as the cause of toxoplasmic retinochoroiditis in families. *Am J Ophthalmol*, 1988; 106(3): p. 362-4.
13. Jeannel, D., et al. Epidemiology of toxoplasmosis among pregnant women in the Paris area. *Int J Epidemiol*, 1988; 17(3): p. 595-602.
14. Guerra Garcia, C. and J. Fernandez Sampedro. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in pregnant women. *Aten Primaria*, 1995; 16(3): p. 151-3.
15. Munoz Batet, C., et al. Toxoplasmosis and pregnancy. Multicenter study of 16,362 pregnant women in Barcelona. *Med Clin (Barc)*, 2004; 123(1): p. 12-6.
16. Onadeko, M.O., D.H. Joynson, and R.A. Payne. The prevalence of *Toxoplasma* infection among pregnant women in Ibadan, Nigeria. *J Trop Med Hyg*, 1992; 95(2): p. 143-5.
17. Llorenç Belles, V., et al. Uveitis diagnosis characterization at a referral centre in the area of Barcelona, Spain. *Med Clin (Barc)*, 2011.
18. Perkins, E.S. Ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol*, 1973; 57(1): p. 1-17.
19. Gilbert, R.E. and M.R. Stanford. Is ocular toxoplasmosis caused by prenatal or postnatal infection? *Br J Ophthalmol*, 2000; 84(2): p. 224-6.
20. Mets, M.B., et al. Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*, 1997; 123(1): p. 1-16.
21. Delair, E., et al. Respective roles of acquired and congenital infections in presumed ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*, 2008; 146(6): p. 851-5.
22. Tenter, A.M., A.R. Heckerroth, and L.M. Weiss. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol*, 2000; 30(12-13): p. 1217-58.
23. Sacks, J.J., R.R. Roberto, and N.F. Brooks. Toxoplasmosis infection associated with raw goat's milk. *JAMA*, 1982; 248(14): p. 1728-32.
24. Bowie, W.R., et al. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. The BC Toxoplasma Investigation Team. *Lancet*, 1997; 350(9072): p. 173-7.
25. Bahia-Oliveira, L.M., et al. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. *Emerg Infect Dis*, 2003; 9(1): p. 55-62.
26. Akstein, R.B., L.A. Wilson, and S.M. Teutsch. Acquired toxoplasmosis. *Ophthalmology*, 1982; 89(12): p. 1299-302.
27. Jones, J.L., et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. *Clin Infect Dis*, 2009; 49(6): p. 878-84.
28. Wong, S.Y. and J.S. Remington. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis*, 1994; 18(6): p. 853-61; quiz 862.
29. Shulman, I.A. and M.D. Appleman. Transmission of parasitic and bacterial infections through blood transfusion within the U.S. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 1991; 28(5-6): p. 447-59.
30. Singer, M.A., W.S. Hagler, and H.E. Grossniklaus. *Toxoplasma gondii* retinochoroiditis after liver transplantation. *Retina*, 1993; 13(1): p. 40-5.
31. Roberts, F., et al. Histopathological features of ocular toxoplasmosis in the fetus and infant. *Arch Ophthalmol*, 2001; 119(1): p. 51-8.
32. Burnett, A.J., et al. Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in an outbreak. *Ophthalmology*, 1998; 105(6): p. 1032-7.
33. Guerina, N.G. Congenital infection with *Toxoplasma gondii*. *Pediatr Ann*, 1994; 23(3): p. 138-42, 147-51.
34. Jara, M., et al. Epidemiology of congenital toxoplasmosis identified by population-based newborn screening in Massachusetts. *Pediatr Infect Dis J*, 2001; 20(12): p. 1132-5.
35. McAuley, J., et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis*, 1994; 18(1): p. 38-72.
36. Pereira-Chioccolla, V.L., J.E. Vidal, and C. Su. *Toxoplasma gondii* infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Future Microbiol*, 2009; 4(10): p. 1363-79.
37. Garweg, J.G., J.D. de Groot-Mijnes, and J.G. Montoya. Diagnostic approach to ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2011; 19(4): p. 255-61.
38. Ongkosuwito, J.V., et al. Serologic evaluation of patients with primary and recurrent ocular toxoplasmosis for evidence of recent infection. *Am J Ophthalmol*, 1999; 128(4): p. 407-12.
39. Desmonts, G. Definitive serological diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol*, 1966; 76(6): p. 839-51.
40. Runday, M.J., et al. Intraocular anti-*Toxoplasma gondii* IgA antibody production in patients with ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*, 1999; 127(3): p. 294-300.
41. De Groot-Mijnes, J.D., et al. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complementary for the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol*, 2006; 141(2): p. 313-8.
42. Fardeau, C., et al. Diagnosis of toxoplasmic retinochoroiditis with atypical clinical features. *Am J Ophthalmol*, 2002; 134(2): p. 196-203.
43. Montoya, J.G., et al. Use of the polymerase chain reaction for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*, 1999; 106(8): p. 1554-63.
44. Figueroa, M.S., et al. Diagnostic value of polymerase chain reaction in blood and aqueous humor in immunocompetent patients with ocular toxoplasmosis. *Retina*, 2000; 20(6): p. 614-9.

45. Kasper, L.H. and I.A. Khan. Antigen-specific CD8+ T cells protect against lethal toxoplasmosis in mice infected with *Neospora caninum*. *Infect Immun*, 1998; 66(4): p. 1554-60.
46. Lahmar, I., et al. Cytokine profiles in toxoplasmic and viral uveitis. *J Infect Dis*, 2009; 199(8): p. 1239-49.
47. Gross, U., et al. Reactivation of chronic toxoplasmosis: is there a link to strain-specific differences in the parasite? *Behring Inst Mitt*, 1997; (99): p. 97-106.
48. Gazzinelli, R.T., et al. In the absence of endogenous IL-10, mice acutely infected with *Toxoplasma gondii* succumb to a lethal immune response dependent on CD4+ T cells and accompanied by overproduction of IL-12, IFN-gamma and TNF-alpha. *J Immunol*, 1996; 157(2): p. 798-805.
49. Cordeiro, C.A., et al. Interleukin-10 gene polymorphism (-1082G/A) is associated with toxoplasmic retinochoroiditis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008; 49(5): p. 1979-82.
50. Cordeiro, C.A., et al. Interleukin-1 gene polymorphisms and toxoplasmic retinochoroiditis. *Mol Vis*, 2008; 14: p. 1845-9.
51. Nussenblatt, R.B., et al. Lymphocyte proliferative responses of patients with ocular toxoplasmosis to parasite and retinal antigens. *Am J Ophthalmol*, 1989; 107(6): p. 632-41.
52. Bosch-Driessen, L.E., et al. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology*, 2002; 109(5): p. 869-78.
53. Mets, M.B., et al. Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*, 1996; 122(3): p. 309-24.
54. Yang, P., P.K. Das, and A. Kijlstra. Localization and characterization of immunocompetent cells in the human retina. *Ocul Immunol Inflamm*, 2000; 8(3): p. 149-57.
55. de Souza, E.C. and A.M. Casella. Clinical and tomographic features of macular punctate outer retinal toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol*, 2009; 127(10): p. 1390-4.
56. Holland, G.N., et al. Intraocular inflammatory reactions without focal necrotizing retinochoroiditis in patients with acquired systemic toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*, 1999; 128(4): p. 413-20.
57. Banta, J.T., J.L. Davis, and B.L. Lam. Presumed toxoplasmosic anterior optic neuropathy. *Ocul Immunol Inflamm*, 2002; 10(3): p. 201-11.
58. Fish, R.H., J.C. Hoskins, and L.B. Kline. Toxoplasmosis neuroretinitis. *Ophthalmology*, 1993; 100(8): p. 1177-82.
59. Theodossiadis, P., et al. Retinal vascular involvement in acute toxoplasmic retinochoroiditis. *Int Ophthalmol*, 1995; 19(1): p. 19-24.
60. Kucukerdonmez, C., G. Yilmaz, and Y.A. Akova. Branch retinal arterial occlusion associated with toxoplasmic chorioretinitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2004; 12(3): p. 227-31.
61. Ito, T., et al. A right subclavian artery as the last branch of the aortic arch. *Fukushima J Med Sci*, 1976; 23(3-4): p. 35-8.
62. Sugin, S.L., et al. Unilateral frosted branch angiitis. *Am J Ophthalmol*, 1991; 111(6): p. 682-5.
63. Kleiner, R.C., et al. Acute frosted retinal periphlebitis. *Am J Ophthalmol*, 1988; 106(1): p. 27-34.
64. Ysasaga, J.E. and J. Davis. Frosted branch angiitis with ocular toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol*, 1999; 117(9): p. 1260-1.
65. Oh, J., K. Huh, and S.W. Kim. Recurrent secondary frosted branch angiitis after toxoplasmosis vasculitis. *Acta Ophthalmol Scand*, 2005; 83(1): p. 115-7.
66. Hayashi, S., M.K. Kim, and R. Belfort, Jr. White-centered retinal hemorrhages in ocular toxoplasmosis. *Retina*, 1997; 17(4): p. 351-2.
67. Westfall, A.C., et al. Toxoplasmosis retinochoroiditis and elevated intraocular pressure: a retrospective study. *J Glaucoma*, 2005; 14(1): p. 3-10.
68. Dodds, E.M., et al. Intraocular inflammation associated with ocular toxoplasmosis: relationships at initial examination. *Am J Ophthalmol*, 2008; 146(6): p. 856-65 e2.
69. Smith, J.R. and E.T. Cunningham, Jr. Atypical presentations of ocular toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol*, 2002; 13(6): p. 387-92.
70. Balansard, B., et al. Necrotising retinopathies simulating acute retinal necrosis syndrome. *Br J Ophthalmol*, 2005; 89(1): p. 96-101.
71. Adan, A., et al. Cytologic identification of *Toxoplasma gondii* from subretinal aspirate. *Acta Ophthalmol*, 2010.
72. Labalette, P., et al. Ocular toxoplasmosis after the fifth decade. *Am J Ophthalmol*, 2002; 133(4): p. 506-15.
73. Johnson, M.W., et al. Atypical, severe toxoplasmic retinochoroiditis in elderly patients. *Ophthalmology*, 1997; 104(1): p. 48-57.
74. Moshfeghi, D.M., et al. Diagnostic approaches to severe, atypical toxoplasmosis mimicking acute retinal necrosis. *Ophthalmology*, 2004; 111(4): p. 716-25.
75. Rodgers, C.A. and J.R. Harris. Ocular toxoplasmosis in HIV infection. *Int J STD AIDS*, 1996; 7(5): p. 307-9.
76. Holland, G.N. Ocular toxoplasmosis in the immunocompromised host. *Int Ophthalmol*, 1989; 13(6): p. 399-402.
77. Monnet, D., et al. Optical coherence tomography in ocular toxoplasmosis. *Int J Med Sci*, 2009; 6(3): p. 137-8.
78. Diniz, B., et al. Evaluation of spectral domain and time domain optical coherence tomography findings in toxoplasmic retinochoroiditis. *Clin Ophthalmol*, 2011; 5: p. 645-50.
79. Garg, S., et al. Imaging of congenital toxoplasmosis macular scars with optical coherence tomography. *Retina*, 2009; 29(5): p. 631-7.
80. Orefice, J.L., et al. Third-generation optical coherence tomography findings in punctate retinal toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*, 2006; 142(3): p. 503-5.
81. Benevento, J.D., et al. Toxoplasmosis-associated neovascular lesions treated successfully with ranibizumab and antiparasitic therapy. *Arch Ophthalmol*, 2008; 126(8): p. 1152-6.
82. Atmaca, L.S., et al. Fluorescein and indocyanine green angiography in ocular toxoplasmosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006; 244(12): p. 1688-91.
83. Vasconcelos-Santos, D.V., E.M. Dodds, and F. Orefice. Review for disease of the year: differential diagno-

- sis of ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2011; 19(3): p. 171-9.
84. Arun, V., et al. Cataracts in congenital toxoplasmosis. *J AAPOS*, 2007; 11(6): p. 551-4.
 85. Mauget-Faysse, M., et al. Verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with toxoplasmic retinochoroiditis. *Retina*, 2006; 26(4): p. 396-403.
 86. Rouvas, A., et al. Intravitreal ranibizumab for the treatment of inflammatory choroidal neovascularization. *Retina*, 2011; 31(5): p. 871-9.
 87. Ben Yahia, S., et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as primary and rescue treatment for choroidal neovascularization secondary to ocular toxoplasmosis. *Int Ophthalmol*, 2008; 28(4): p. 311-6.
 88. Adan, A., C. Mateo, and C. Wolley-Dod. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*, 2003; 135(3): p. 386-7.
 89. Cordero-Coma, M., et al. (Toxoplasmic retinochoroiditis: relapse vs choroidal neovascular membrane). *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2010; 85(12): p. 410-3.
 90. Gentile, R.C., et al. Retinal vascular occlusions complicating acute toxoplasmic retinochoroiditis. *Can J Ophthalmol*, 1997; 32(5): p. 354-8.
 91. Williamson, T.H. and P.A. Meyer. Branch retinal artery occlusion in toxoplasma retinochoroiditis. *Br J Ophthalmol*, 1991; 75(4): p. 253.
 92. Scherrer, J., et al. Visual function in human ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol*, 2007; 91(2): p. 233-6.
 93. London, N.J., et al. Prevalence, clinical characteristics, and causes of vision loss in patients with ocular toxoplasmosis. *Eur J Ophthalmol*, 2011; 21(6): p. 811-9.
 94. Bosch-Driessen, E.H. and A. Rothova. Recurrent ocular disease in postnatally acquired toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*, 1999; 128(4): p. 421-5.
 95. Bosch-Driessen, L.H., et al. Reactivations of ocular toxoplasmosis after cataract extraction. *Ophthalmology*, 2002; 109(1): p. 41-5.
 96. de-la-Torre, A., et al. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2011; 19(5): p. 314-20.
 97. Stanford, M.R. and R.E. Gilbert, Treating ocular toxoplasmosis: current evidence. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2009; 104(2): p. 312-5.
 98. Soheilian, M., et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*, 2005; 112(11): p. 1876-82.
 99. Opremcak, E.M., D.K. Scales, and M.R. Sharpe. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*, 1992; 99(6): p. 920-5.
 100. Holland, G.N. Prospective, randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole vs. pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis: discussion. *Ophthalmology*, 2005; 112(11): p. 1882-4.
 101. Sobrin, L., L.I. Kump, and C.S. Foster. Intravitreal clindamycin for toxoplasmic retinochoroiditis. *Retina*, 2007; 27(7): p. 952-7.
 102. Bosch-Driessen, L.H., et al. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*, 2002; 134(1): p. 34-40.
 103. Pearson, P.A., et al. Atovaquone for the treatment of toxoplasma retinochoroiditis in immunocompetent patients. *Ophthalmology*, 1999; 106(1): p. 148-53.
 104. Silveira, C., et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*, 2002; 134(1): p. 41-6.
 105. Bosch-Driessen, L.H., et al. Retinal detachment in ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*, 2000; 107(1): p. 36-40.
 106. Adan, A., et al. Pars plana vitrectomy for vitreoretinal complications of ocular toxoplasmosis. *Eur J Ophthalmol*, 2009; 19(6): p. 1039-43.
 107. Eugenio Faria, E.A.T., et al. Twenty-five gauge vitrectomy for vitreous opacities secondary to ocular toxoplasmosis. *Acta Ophthalmol*, 2011; 89(6): p. e538-40.
 108. Hill, D. and J.P. Dubey. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect*, 2002; 8(10): p. 634-40.

Capítulo 5

UVEÍTIS HERPÉTICA

David Díaz Valle, Rosalía Méndez Fernández, Pedro Arriola Villalobos, Sara Elena García Vidal, Consuelo López Abad, Ricardo Cuiña Sardiña, José Manuel Benítez del Castillo

Las causas infecciosas deben ser siempre consideradas en todos los pacientes con uveítis. A pesar de los numerosos avances en el diagnóstico y en el tratamiento de la inflamación ocular, la uveítis infecciosa de etiología viral sigue constituyendo un verdadero reto diagnóstico-terapéutico. En este sentido, el diagnóstico diferencial de una uveítis a menudo incluye la uveítis herpética que puede mostrar diferentes características clínicas, desde una uveítis anterior hipertensiva granulomatosa con cambios iridianos hasta cuadros severos de retinitis necrotizante periférica con intensos fenómenos inflamatorios. En la actualidad, los virus herpes constituyen una de las causas principales de uveítis y es de gran importancia obtener un diagnóstico precoz basado en los signos clínicos y en la evaluación virológica de las muestras oculares para iniciar un tratamiento antiviral enérgico que controle la replicación viral.

Por otra parte, algunos virus del grupo herpes como el citomegalovirus (CMV) también pueden causar diferentes formas de uveítis. Es conocida la aparición de cuadros de retinitis CMV en pacientes inmunodeprimidos y recientemente se está implicando al CMV con cuadros de uveítis anterior que aparecen en individuos inmunocompetentes y que previamente se consideraban como cuadros oftalmológicos primarios. Asimismo, otras entidades como la uveítis heterocrómica de Fuchs se relacionan en la actualidad con la infección por virus como el herpes, CMV o el virus de la rubeola.

En este capítulo se revisan las características epidemiológicas, clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de distintos tipos de uveítis en relación con el grupo herpes.

ASPECTOS PATOGENICOS

Los virus de la familia *Herpesviridae* están constituidos por un grupo de virus DNA con característi-

cas morfológicas y biológicas comunes. Todos ellos tienen la capacidad de persistir en estado latente y de inducir inclusiones intranucleares en las células infectadas. El único huésped conocido es el hombre. Constituyen una de las causas más frecuentes de enfermedad viral en humanos, superados sólo por el virus de la gripe y los *rhinovirus* causantes del resfriado común.

Se conocen ocho tipos de virus de la familia *herpesviridae* que producen enfermedades en humanos, conocidos como virus del herpes humano (VHH) seguidos por un número arábigo del 1 al 8. El VHH-1 y el VHH-2 corresponden al virus herpes simple 1 y 2 respectivamente (VHS1 y VHS2), el VHH-3 es el virus varicela-zoster (VVZ), el VHH-4 es el virus Epstein-Barr (VEB), el VHH-5 es el citomegalovirus (CMV), los VHH-6 y VHH-7 no son conocidos por otros nombres y el VHH-8 es el virus relacionado con el sarcoma de Kaposi. Los más frecuentemente implicados en las retinitis necrotizantes son el VVZ y el VHS, pero otros VHH pueden estar implicados. El VHS-1 habitualmente produce infecciones orofaríngeas y el VHS-2 infecciones del área genital, siendo el primero de ellos el más implicado en la infección ocular.

El sello distintivo de la infección por herpes es su capacidad para infectar células mucosas epiteliales o linfocitos. Una vez infectadas estas células, el virus viajará a través de nervios periféricos al núcleo de una neurona sensitiva en donde puede permanecer latente durante años para más tarde reactivarse.

La primoinfección suele afectar a la mucosa orofaríngea, siendo el herpes labial el tipo de infección más común, que ocurre en un 20-45% de la población mundial. Excepcionalmente, la primoinfección puede ocurrir a nivel ocular y manifestarse como conjuntivitis folicular, con o sin lesiones cutáneas vesiculares típicas. Con todo, la infección primaria

a menudo es asintomática y únicamente se manifiesta clínicamente en un 1-6% de los casos. La afectación de la mucosa oral parece proporcionar acceso al virus al ganglio del trigémino y posteriormente al ojo (1).

La exposición al VHS-1 suele ocurrir durante la infancia, a través del contacto con lesiones orales y secreciones infectadas. En cualquier caso, se requiere un contacto próximo entre individuos para la transmisión del virus debido a su propia inestabilidad física y al hecho de que la puerta de entrada sea a través de la piel y mucosas. Una vez que las células epiteliales mucosas han sido infectadas, se produce la replicación vírica alrededor de la lesión y más tarde, la entrada a la neurona sensitiva que inerva la mucosa oral. El virus viaja a través de ella por un proceso de transporte axonal retrógrado, llegando hasta el ganglio cervical superior ipsilateral o hacia el ganglio trigeminal donde permanece latente. Cuando ocurre la reactivación desencadenada por distintos estímulos, comienza a replicarse en sus neuronas simpáticas y sensitivas respectivamente. La replicación en las neuronas simpáticas parece ser más rápida y la más elegida por el virus. Mas tarde, los viriones ya maduros se extienden además de por sinapsis neurona a neurona, por proximidad a otros cuerpos neuronales, incluidos los de aquellas neuronas que inervan el iris y el cuerpo ciliar ipsilateral. Esta es la vía de propagación más frecuente a las estructuras oculares (1,2).

En el caso del VVZ la infección primaria se produce por vía respiratoria, infectando la mucosa orofaríngea, desde donde originaría la viremia. Cuando los virus llegan a la piel, comienzan a replicarse, formando las vesículas características de la varicela. El virus migra a través de los axones de neuronas sensitivas hasta los ganglios de las raíces dorsales donde permanecen latentes. Cuando la región afectada es territorio del nervio trigémino o al ganglio cervical superior, el VVZ es susceptible de llegar al globo ocular por las mismas vías que las explicadas para el VHS.

El VEB infecta la mucosa faríngea por contacto directo (saliva de portador) y desde ahí infecta a los Linfocitos B. Las células B son estimuladas para dividirse y no entrar en apoptosis, se transforman y los niveles de monocitos aumentan en sangre.

El CMV afecta primero al tracto respiratorio superior y luego a los linfocitos locales, tal y como hace el VEB. Los linfocitos infectados viajan por sangre hasta bazo, médula ósea, ganglios linfáticos y desde ellos, llegan a diferentes epitelios (glándulas salivares, túbulos renales, testículos, epidídimo, cérvix, etc.) pero

también puede permanecer latente en los linfocitos T y células estromales de la médula ósea.

Respuesta inmune a los VHS 1 y 2

Como en casi todas las infecciones, ambas partes de la respuesta inmune, la celular y la humoral, están involucradas. El interferón es importante en la limitación de la infección inicial al igual que las células NK. Las células T citotóxicas y los macrófagos forman la rama celular de la respuesta y eliminan células infectadas. La respuesta humoral (generalmente anticuerpos contra las glicoproteínas de superficie) conlleva a la neutralización. El virus también puede diseminarse de una célula a otra sin entrar al espacio extracelular en donde contactaría con anticuerpos humorales. Esto significa que la respuesta mediada por células es de máxima importancia para el control de las infecciones por herpes.

Latencia y reactivaciones

En función de diversos factores tanto del virus como de la célula infectada y su entorno, los herpesvirus pueden originar una infección productiva en células permisivas, o bien persistir en un estado de latencia, sin manifestaciones clínicas, y caracterizado por una expresión muy restringida y específica de ciertos genes virales, casi restringida a la expresión de LAT (transcriptor asociado a la latencia).

Para cada tipo de virus, la latencia ocurre en un determinado número de células específicas y, en estas, el genoma del virus puede encontrarse en forma episómica o integrado en el genoma celular. La reactivación puede deberse a estímulos muy diferentes como el estrés, la luz ultravioleta, la fiebre, estímulos hormonales, traumatismos o inmunodepresión. Cuando esto ocurre, comienza de nuevo la replicación viral, dando lugar a la eliminación continua o intermitente de viriones infecciosos. Una vez activado el foco de latencia, el virus viajaría de vuelta por el axón hasta el lugar de la infección inicial o a regiones inervadas por neuronas conectadas en el ganglio donde permaneció el virus acantonado, dando lugar a nuevas infecciones activas (recurrencias o reactivaciones). La severidad y la frecuencia de la enfermedad es multifactorial y depende, no solo de factores del huésped (como el estrés físico o emocional, cambios hormonales, fiebre...), sino que también de la carga viral y de su virulencia y factores externos (exposición solar, tratamiento corticoideo...).

EPIDEMIOLOGÍA DEL HERPES OCULAR

La enfermedad herpética ocular es un problema sanitario importante por múltiples factores: el virus se encuentra en estado de latencia en muchos pacientes, y los fármacos no eliminan estos virus. La diseminación ocurre por contacto directo con secreciones o membranas mucosas de personas infectadas y es muy común en la población general. La seroprevalencia aumenta con la edad. En EEUU, se detecta serología positiva a VHS-1 en un 50% de la población de clase alta de 30 años y hasta en un 80% de personas de clase social baja. En cuanto al VZV, es incluso más elevada, alcanzando el 90% a los 60 años. La incidencia de necrosis retiniana aguda (NRA) es afortunadamente baja y se estima que en Reino Unido es de aproximadamente 1 caso/1,6-2 millones de personas/año. A esto hay que añadir que el virus herpes es una causa frecuente de uveítis anterior. En un estudio multicéntrico alemán que incluye una serie de más de 1900 casos de uveítis, el 6,1% de los casos (117 pacientes) presentaban uveítis herpética, superior a otras etiologías clásicas de uveítis como la sarcoidosis, la toxoplasmosis, la espondilitis anquilosante o la enfermedad de Behçet (3). Por otra parte, se estima que el 10% de los trasplantes de córnea que se realizan en el Reino Unido son debidos al herpes corneal y en EEUU es la tercera causa de queratoplastia (4). Por todo ello, la enfermedad herpética ocular es una causa importante de morbilidad ocular y deterioro.

UVEÍTIS ANTERIOR POR VIRUS DEL GRUPO HERPES

Se están describiendo cada vez más casos de UA relacionadas con diferentes tipos de virus, especialmente del grupo herpes (VHS, VZV y CMV), que se estima que comprenden al menos el 5-10% de los casos de uveítis evaluados en un centro terciario de referencia (5). La gran prevalencia de la infección herpética en la población general (60-90%), así como su prolongada latencia justifica plenamente este hallazgo (6).

Por otra parte, nuevos virus se han implicado en la patogénesis de cuadros considerados clásicamente como cuadros oculares primarios, especialmente el virus de la rubeola (VR), el CMV y el VHS en la uveítis heterocrómica de Fuchs (UHF) (7,8), y el VHS y el CMV en el síndrome de Posner-Scholssmann (SPS) (9,10).

A continuación se describen las características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de este grupo de UA de origen viral.

UVEÍTIS ANTERIOR HERPÉTICA

Los virus VHS y VZV pueden afectar diversas estructuras oculares, causando blefaritis, conjuntivitis, escleritis, queratitis, UA, vitritis y retinitis. Con frecuencia, la lesión primaria ocurre a nivel de la mucosa orolabial o de la superficie ocular (blefaroconjuntivitis). A menudo, la uveítis herpética ocurre en la fase de enfermedad herpética recurrente y se acompaña de afectación corneal (queratitis epitelial dendrítica, estromal o endotelitis), aunque también puede ocurrir sin afectación corneal previa, en cuyo caso el diagnóstico puede ser más difícil (11). La UA herpética es la causa principal de UA infecciosa en todos los grupos de población (12).

En la patogénesis de la UA por VHS, aunque no completamente explicada, se cree que intervienen varios mecanismos: reactivación y replicación viral activa, fenómenos relacionados con la respuesta inmune, entre los que se encuentran vasculitis isquémica, infiltración linfocitaria del iris y malla trabecular, así como afectación de los nervios corneales e intraoculares (13). Además, la existencia de reacciones inmunes contra antígenos virales retenidos y contra autoantígenos tisulares derivados del daño estructural producido por el virus pueden desempeñar un papel relevante (14).

También es importante destacar que, aunque la UA herpética se asocia en un 60% a la afectación corneal, en el resto de casos no existe afectación corneal previa o concomitante. Se ha publicado que puede existir la propagación neuronal del VHS-1 desde la mucosa oral hasta el ojo, lo cual explicaría la posibilidad de encontrar cuadros de UA sin queratitis previa, así como la posible existencia de múltiples sitios de latencia viral (15). En este sentido, el antecedente de lesiones herpéticas orolabiales justificaría el contacto previo con el VHS y apoyaría el diagnóstico de UA herpética si existe un patrón de afectación ocular compatible.

Manifestaciones clínicas

El patrón clínico característico de la UA herpética es muy similar en ambos tipos de virus (VHS y VZV), por lo que serán descritos de forma conjunta.

Cuando la UA coexiste con afectación corneal herpética (queratouveítis) o bien un episodio activo o pasado de herpes zóster oftálmico, existe suficiente apoyo para considerar el diagnóstico de UA herpética. La afectación corneal puede consistir en la

coexistencia de la uveítis con un leucoma corneal, una endotelitis disciforme o bien un edema corneal difuso hipertensivo. En los casos sin afectación corneal, el diagnóstico clínico se basa en la presencia de al menos tres de los siguientes criterios (17): 1) episodios recurrentes unilaterales de uveítis (siempre en el mismo ojo), 2) elevación aguda de la PIO durante el episodio inflamatorio, 3) precipitados queráticos (PK) granulomatosos no confinados al tercio inferior, 4) atrofia iridiana sectorial o parcheada y 5) distorsión de la anatomía pupilar.

Los episodios de UA son casi siempre unilaterales, y la mayoría de pacientes refieren dolor ocular, enrojecimiento y fotofobia. Los episodios tienen una duración variable entre 1 semana y varios meses, y las recurrencias son muy frecuentes, habitualmente en el mismo ojo, lo que las diferencia de otras formas

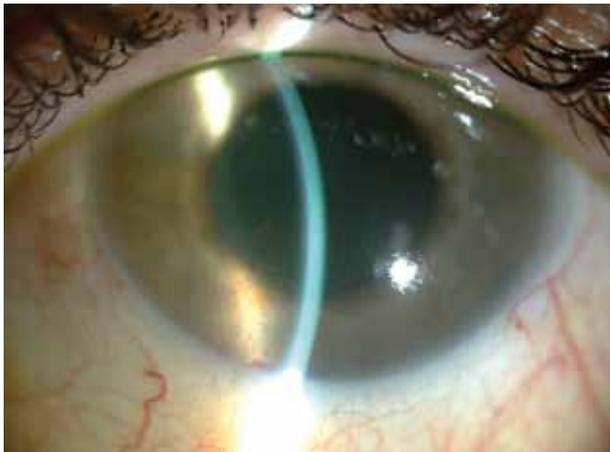


Fig. 1: Uveítis herpética hipertensiva con hipema y edema corneal difuso.

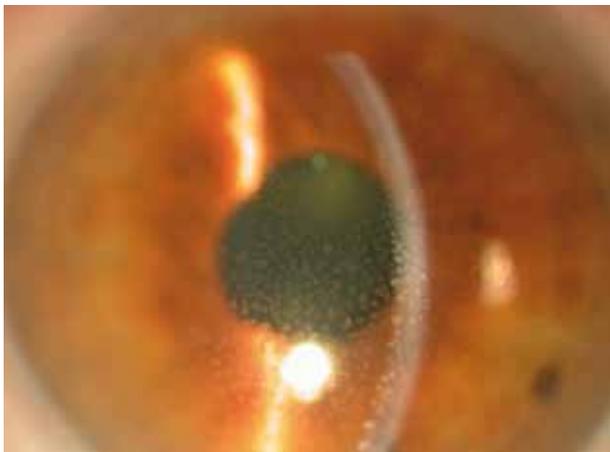


Fig. 2: Precipitados queráticos granulomatosos centrales en «piel de leopardo» asociados a distorsión pupilar en UA herpética hipertensiva.

de UA unilaterales recurrentes como las que ocurren en las espondiloartropatías (SpA) en las que los episodios ocurren de manera indistinta en uno y otro ojo.

La inflamación en cámara anterior es también variable y puede llegar a ser muy intensa, con hipopion o incluso hipema (fig. 1). Los PK pueden ser granulomatosos y no están limitados al tercio inferior (fig. 2). En otras ocasiones son de aspecto no granulomatoso o estrellados. Asimismo, pueden localizarse en relación con leucomas corneales previos (fig. 3). Muchos de estos pacientes también presentan disminución de la sensibilidad corneal.

Los cambios iridianos son muy frecuentes y característicos en esta entidad. Son frecuentes las sinquias anteriores y posteriores. La atrofia sectorial, parcheada o difusa del iris es un hallazgo muy típico de la UA herpética y puede causar distorsión pupilar. Es debida a necrosis isquémica del estroma iridiano y se observa mejor por transluminación (figs. 4 y 5). En este sentido, Van der Lelij y cols analizaron muestras de humor acuoso mediante técnica de PCR en 24 pacientes con UA recurrente y atrofia sectorial de iris y encontraron positividad para HSV en 83% y VZV en 12% de los casos. Los casos VZV positivos eran todos mayores de 60 años (16).

El aumento agudo de la PIO es también muy frecuente (54-86%) y se debe a inflamación de la malla trabecular, no en vano suele remitir con el tratamiento corticoideo tópico (17). Además, se han identificado partículas virales en la malla trabecular de pacientes con endotelitis herpética e hipertensión ocular (18).

La UA por VZV es menos frecuente y en líneas generales comparte la mayor parte de los signos clínicos anteriormente citados (19). Como características diferenciales señalar que la uveítis suele aparecer cierto tiempo después de las lesiones cutáneas características, aunque existen casos sin dermatitis previa por VZV



Fig. 3: Leucoma corneal con uveítis anterior herpética (Cortesía Dr. Alejandro Fonollosa).



Fig. 4: Uveítis anterior con atrofia sectorial del estroma iridiano.

(herpes sine herpette). Suele ocurrir en edades más avanzadas y exhibir un curso más crónico y menos recurrente, incluso a veces son monoepisódicas, además de ser mucho menos frecuente que las producidas por HSV (20). También se ha publicado que la incidencia de sinequias es menor que en la UA por VHS (17).

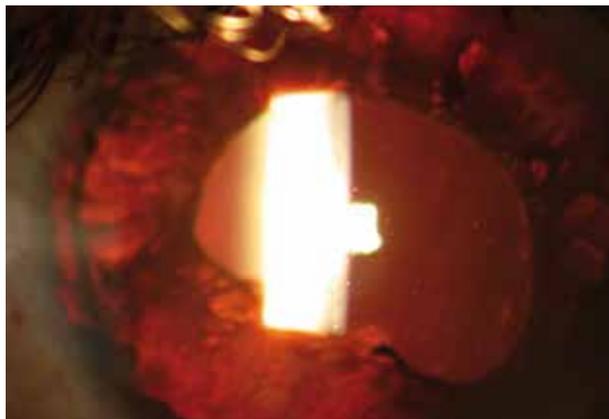


Fig. 5: Atrofia difusa del estroma iridiano en paciente con uveítis anterior herpética de curso crónico.

En cuanto a las complicaciones, la principal es la hipertensión ocular que se ha publicado que existe entre un 50-90% según diferentes autores, si bien la tasa de glaucoma es mucho menor (entre un 18-30%) (8,13).

En la tabla 1 se muestran las características de la uveítis anterior herpética (VHS y VZV) y hemos añaa-

TABLA 1. HALLAZGOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON UA VIRAL

(Tomado de Wensing et al. *Ophthalmology* 2011. Tugal-Tutkun et al. *Int Ophthalmol* 2010, Jap et al. *Exp Rev Ophthalmol* 2012)

Características	UHF	UA herpética VHS	UA herpética VZV
Edad media debut	29-35 (8-73)	45 (9-72)	53 (18-86)
Curso	Crónico (96%)	Agudo (61%)	Agudo (60%)
Edema corneal	-	54%	30%
Sinequias posteriores	-	26-38%	40%
Distorsión pupilar sin sinequias	-	25%	25%
Cataratas/pseudofaquia al diagnóstico	47-69%	15%	30%
Queratitis previa	-	33-57%	25%
Cels CA > 2+	14% Algún grado de celularidad 74%	54%	20%
Heterocromía	Heterocromía 39.8% Atrofia iridiana difusa sin hipocromía (48%)	-	-
Células en vítreo	70-88%	43%	83%
Cicatrices corio-retinianas	7-22%	-	-
PIO >30	12-25%	46-51%	50%
Glaucoma	22%	46%	50%
Unilateral	86-95%	97%	80%
PK presentes y tipo	84-100% (redondeados de tamaño medio en 75% y estrellados finos en 25%)	75-93% (casi siempre granulomatosos)	70% (similar a UA VHS)

UHF: uveítis heterocrómica de Fuchs. VHS: virus herpes simple. VZV: virus herpes zóster. CA: cámara anterior. PIO: presión intraocular. PK: precipitados queráticos.

dido también las características clínicas de la uveítis asociada al virus de la rubeola (VR), que se ha relacionado en diferentes estudios con la UHF (4).

Diagnóstico

El diagnóstico de la UA herpética es fundamentalmente clínico, basado en la frecuente asociación al compromiso corneal, la presencia de UA granulomatosa recurrente, atrofia iridiana (hasta en un 50% de los casos) y distorsión pupilar en un 25%, así como hipertensión ocular transitoria durante los episodios inflamatorios. Las pruebas de laboratorio, especialmente el análisis del humor acuoso (HA) mediante técnicas de PCR para detectar material genético del virus, asociado o no al cociente de Goldmann-Witmer (CGW) que permite demostrar una producción local de anticuerpos (CGW > 3), se reservan para los casos en los que existen dudas diagnósticas y en los casos refractarios al tratamiento habitual. Estas técnicas han desplazado a las técnicas de cultivo viral por su mayor rapidez, facilidad y sensibilidad. La sensibilidad de la PCR en la UA herpética oscila entre el 25-100% de los casos, y en todos los casos se detectó únicamente un tipo de virus (21). La toma de HA debe realizarse coincidiendo con alguna reactivación para elevar la rentabilidad diagnóstica. Se trata de un procedimiento sencillo y seguro, puesto que en 30 minutos la cámara anterior se ha reformado completamente en todos los casos, existiendo en un pequeño porcentaje de casos un leve hipema autolimitado (22).

El CGW consiste en la detección de la producción local de anticuerpos frente al HSV o VZV, determinando la relación entre el nivel de anticuerpos específicos en HA frente a los anticuerpos presentes en el suero.

Tratamiento

Aunque el tratamiento de la UA herpética continúa siendo controvertido, el empleo de corticoides tópicos y antivirales orales constituye la base del tratamiento en la actualidad (23). Los corticoides tópicos permiten el control de la iridociclitis y también reducen la PIO por sus efectos antiinflamatorios sobre la malla trabecular (24). Los antivirales administrados por vía sistémica han demostrado reducir la incidencia y severidad de las complicaciones oculares. El Herpetic Eye Disease Study (HEDS) demostró

que el aciclovir oral reduce el número de recurrencias durante 12 meses (25), aunque el efecto preventivo cesa cuando se interrumpe el tratamiento, por lo que se ha propuesto en casos seleccionados una profilaxis más prolongada, e incluso indefinida (8). Durante el episodio agudo, la dosis habitual de aciclovir por vía oral es de 400 mg 5 veces al día para VHS y 800 mg 5 veces al día para VZV durante un periodo de 7-10 días. Se tiende a emplear un tratamiento de mantenimiento prolongado (al menos un año, e incluso de forma indefinida) si existen más de dos brotes al año o los episodios son muy severos. Las dosis empleadas para el mantenimiento son 500 mg/día de valaciclovir o 400 mg/12 h de aciclovir. Debe ajustarse la dosis si existe insuficiencia renal.

En cuanto a los corticoides tópicos, se emplea fosfato de dexametasona o acetato de prednisolona en dosis variable en la fase aguda (4-6 veces al día) hasta controlar los signos inflamatorios. Deben usarse colirios ciclopléjicos para aliviar el dolor y evitar el desarrollo de sinequias posteriores. Tras la resolución del episodio agudo, el tratamiento corticoideo tópico debe reducirse lentamente durante varios meses e incluso continuarse a bajas dosis de forma indefinida en pacientes con episodios recurrentes inmediatamente tras la suspensión. La dosis de mantenimiento debe ajustarse en función de la dosis a la que ocurrió la última recidiva y puede ser de 1 gota cada 2-3 días. Con todo, pueden existir recurrencias leves mientras se determina el umbral de dosis mínima eficaz para mantener la inflamación controlada. Deben emplearse fármacos hipotensores oculares si son necesarios, entre los cuales se incluyen betabloqueantes tópicos, alfa-agonistas e inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos y sistémicos. Los análogos de prostaglandinas deben evitarse.

UVEÍTIS ANTERIOR POR CMV

El CMV es un virus linfotrópico de la familia herpesvirus que puede causar diferentes cuadros sistémicos y oculares. Es un virus muy común en la población general, de forma que el 80-85% de la población sana mayor de 40 años está infectada por el virus. Las manifestaciones oftalmológicas incluyen endotelitis, UA episódica, iritis con atrofia iridiana sectorial, UA crónica y retinitis. Recientemente se están publicando diferentes artículos en los que se relaciona el CMV como agente causal de UA en individuos inmunocompetentes (26,27).

El CMV, por tanto, puede ser causa de UA hipertensiva con un patrón variable de afectación, que incluye casos de UA con atrofia iridiana y otros casos en los que existen hallazgos de UHF y SPS. Estos hallazgos son consistentes con la detección de CMV en las células musculares lisas del iris, el cuerpo ciliar y las células endoteliales del canal de Sclemm (28). Chee y cols analizaron el humor acuoso (HA) en 105 casos de UA hipertensiva y detectaron PCR positiva para CMV en 24 (22,8%), de los que el 75% tenían características clínicas compatibles con SPS y el 25% con UHF (29). Es decir, que el cuadro clínico de la UA por CMV es más parecido al SPS, si bien puede exhibir otras manifestaciones clínicas. Este solapamiento entre diferentes tipos de virus y la gran variabilidad en la presentación clínica y en el patrón de respuesta ante la infección viral podría relacionarse con la carga viral, las características genéticas del paciente y el estado inmunitario.

Manifestaciones clínicas

La infección por CMV en el segmento anterior en el paciente inmunocompetente cursa con un espectro clínico que varía desde una forma de UA recurrente, a veces autolimitada, hasta cuadros de endotelitis. Dos manifestaciones frecuentes son la hipertensión ocular y la atrofia iridiana. Puede existir cierto solapamiento entre los signos clínicos, por ejemplo, algunos ojos con UA tienen también parches de endotelitis. Estas diferencias clínicas entre pacientes, e incluso en el mismo paciente a lo largo del tiempo, son el resultado de la interacción entre la carga viral y el estado inmune del individuo. En este sentido, en pacientes más jóvenes la UA sería la expresión de una respuesta inflamatoria frente a una carga viral más reducida y la endotelitis es un proceso más crónico que refleja un daño estructural sobre el endotelio corneal, a veces persistente (15).

El curso clínico puede ser agudo recurrente o crónico. La media de PIO al diagnóstico en una serie de 24 ojos con UA por CMV diagnosticada por PCR fue $43 \pm 9,8$ mmHg (24). La reacción inflamatoria en cámara anterior suele ser leve o moderada (no superior a 2+) y es, al menos en parte, refractaria al tratamiento esteroideo (30). Es característica la ausencia de episodios previos de queratitis, así como de sinquias, flare, fibrina o nódulos iridianos, a diferencia de la UA herpética (fig. 6).

La PIO suele normalizarse entre los episodios inflamatorios sin precisar medicación antiglaucomato-

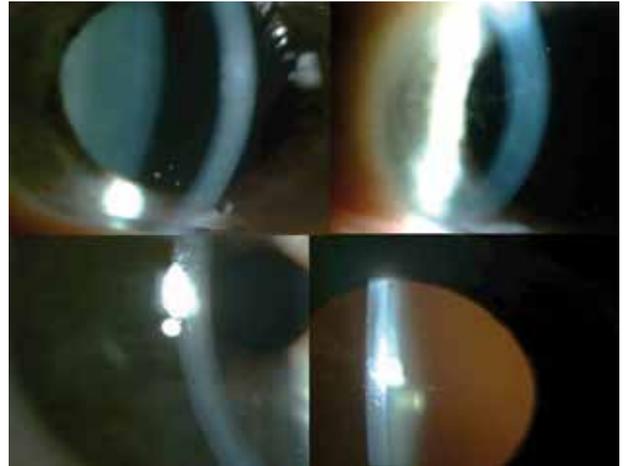


Fig. 6: Uveítis anterior hipertensiva con precipitados queráticos de morfología lineal combinados con precipitados queráticos de aspecto nodular en zona inferior. PCR de humor acuoso positiva para CMV.

sa de mantenimiento, aunque algunos casos pueden eventualmente desarrollar un glaucoma secundario, por lo que la monitorización de la PIO, el campo visual y otras pruebas estructurales de nervio óptico son recomendables.

Diagnóstico

La UA por CMV es una de las causas de UA hipertensiva (un 23% de los casos de uveítis hipertensiva resultó CMV positiva en la serie más amplia publicada) (26). A menudo presenta características clínicas similares al SPS, mientras que en otros casos presenta un cuadro clínico más crónico similar a la UHF. Sin embargo, no existen signos clínicos característicos que nos permitan realizar el diagnóstico sin la obtención de un análisis del humor acuoso. Chee y cols encontraron un 52% de muestras de HA positivas mediante PCR para CMV en una serie de 67 ojos con características clínicas de SPS y señalan que probablemente exista una infraestimación en estos resultados, siendo la tasa real de infección por CMV muy superior (15). En esta serie de pacientes no fue posible obtener ninguna característica diferencial entre los casos CMV positivos y negativos, por lo que se recomienda realizar obtención de HA y estudio de PCR para CMV en los casos de SPS.

Otros casos mostraron un curso clínico más compatible con el de UHF. Las muestras de HA fueron positivas para CMV en un 41% de los 36 ojos analizados. En este caso, sí se obtuvieron algunas características diferenciales. Así, los casos de UHF relacionados con

TABLA 2. HALLAZGOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON UA POR CMV*(Tomado de Chee SP. Br J Ophthalmol 2010; Hwang et al. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2011)*

	Uveítis anterior por CMV
Inflamación CA	Leve-moderada (0,5-2+)
Precipitados queráticos	Escasos y tamaño pequeño-intermedio. A menudo pigmentados y con patrón lineal o forma de moneda. 25% presentan lesiones nodulares con un halo traslúcido alrededor.
PIO elevada al diagnóstico	100%. Casi siempre muy elevada (media 40 mm Hg)
Atrofia difusa de iris	25-30%
Curso clínico	Agudo recurrente 70% (tipo SPS) Crónico persistente 30% (tipo UHF)
Daño glaucomatoso (o cirugía de glaucoma)	26%
Edema corneal persistente (pérdida celular endotelial)	9-25% casos que cursan con endotelitis pueden desarrollar edema corneal persistente.
Sinequias posteriores	0%
Afectación del segmento posterior	0%

CMV fueron aquellos con una edad superior a 57 años, por lo que ante el diagnóstico de UHF en paciente de edad avanzada debe sospecharse etiología CMV. El sexo masculino y la presencia de precipitados endoteliales redondeados o nodulares también orientan a la etiología CMV (15). En la tabla 2 se muestran las características clínicas de la UA por CMV.

Tratamiento

El tratamiento de elección es el empleo de valganciclovir sistémico asociado a esteroides tópicos y medicación antiglaucomatosa. La pauta más habitual consiste en un periodo de inducción de 2 semanas con 900 mg/12 h de valganciclovir por vía oral, seguido de un periodo de mantenimiento de al menos 6 semanas a dosis de 900 mg/día. La respuesta terapéutica suele ser satisfactoria en un plazo de 2-4 semanas desde el inicio del tratamiento con control de la manifestaciones clínicas, de la PIO y negatividad de la PCR de HA para CMV. Sin embargo, una gran proporción de los casos recidivan meses después de haber suspendido el tratamiento, por lo que requerirían un tratamiento más prolongado e incluso indefinido. Esto es debido principalmente a que estos tratamientos son virustáticos, no viricidas. Para reducir la tasa de recidivas tras la retirada del valganciclovir por vía oral, se han sugerido otros tratamientos como el ganciclovir tópico en gel o el intravítreo (31,32). Chee y cols evaluaron la eficacia del valganciclovir por vía tópica, sistémica e intravítrea en 72 ojos con UA

por CMV y observaron que la administración tópica presentaba una respuesta moderada en cuanto a eficacia, si bien la tasa de recidivas era incluso inferior a la vía sistémica (32). Además, ganciclovir tópico muestra una buena penetración corneal alcanzando niveles terapéuticos en el humor acuoso (33), por lo que puede ser una buena alternativa como tratamiento coadyuvante o tras la retirada del tratamiento oral. Parece desproporcionada la administración intravítrea de valganciclovir en casos de uveítis anterior, puesto que serán necesarias inyecciones repetidas no exentas de posible iatrogenia.

Por todo ello, no existe un consenso claro y el papel del tratamiento antiviral en los casos de UA por CMV permanece sin definir debido al elevado coste del mismo y al riesgo de toxicidad, que podría superar los beneficios esperados del tratamiento. Este tratamiento podría reservarse a los casos con uveítis refractaria con un curso más crónico y/o glaucoma secundario, en los que existe un mayor compromiso visual. En este sentido, debería considerarse con mucha cautela el empleo de corticoides tópicos sin cobertura antiviral en estos pacientes puesto que, además de ser insuficientes para el control de los fenómenos inflamatorios, se podría favorecer la replicación viral, aumentando la frecuencia de brotes y el riesgo de desarrollar glaucoma secundario inflamatorio (34). El tratamiento debe ser complementado con el tratamiento hipotensor ocular que se considere necesario y que en la fase aguda suele incluir acetazolamida por vía oral asociado a betabloqueantes y/o alfa-agonistas tópicos.

UVEÍTIS POR VIRUS EPSTEIN-BARR Y SÍNDROMES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN HERPÉTICA

Virus Epstein-Barr (VEB)

El VEB es un virus ampliamente distribuido que afecta a la mayoría de los jóvenes adultos. Se transmite a través de la saliva y después de la primera década causa el cuadro clínico de la mononucleosis infecciosa, consistente en odinofagia, fiebre, linfadenopatía y linfocitosis atípica. El VEB permanece latente en los linfocitos B y en las células de la mucosa laríngea a lo largo de la vida. La afectación ocular es muy infrecuente, y puede consistir en dacrioadenitis aguda, conjuntivitis folicular aguda, síndrome oculoglandular caracterizado por linfadenopatías regionales asociado a conjuntivitis folicular que puede evolucionar hacia el desarrollo de formaciones granulomatosas. Se han publicado también casos de episcleritis y uveítis anteriores, así como el desarrollo de queratitis estromal uni o bilateral similar a la producida por VHS o adenovirus. En algunos casos se ha descrito el desarrollo de panuveítis severa con afectación del segmento posterior (edema macular, hemorragias retinianas y retinitis punteada externa) e incluso coroiditis multifocal.

En los casos con afectación del segmento posterior debe hacerse el diagnóstico diferencial con sarcoidosis, tuberculosis y sífilis. El aspecto clínico también puede confundirse con la fase aguda de la toxoplasmosis o de algunos síndromes «white-dots». El diagnóstico se realiza mediante la detección de títulos elevados de anticuerpos contra componentes específicos del virus en pacientes con un contexto clínico compatible.

En cuanto al tratamiento, la afectación ocular es casi siempre autolimitada y con frecuencia no es preciso indicar tratamiento. La iritis debe tratarse con corticoides y midriáticos tópicos. Ocasionalmente puede ser necesario un ciclo de corticoides orales si existen manifestaciones en el segmento posterior. El aciclovir no parece ser efectivo para el tratamiento.

Síndromes uveíticos asociados a la infección herpética

Ya se ha descrito el síndrome de Posner-Schollmann que se ha relacionado con la infección por virus herpes y por CMV y se han expuesto en el texto sus características clínicas y tratamiento. Sin embargo, la enfermedad que más polémica ha suscitado

debido a su posible asociación a virus de la familia herpes es la uveítis heterocrómica de Fuchs (UHF).

Uveítis heterocrómica de Fuchs

Se ha publicado la asociación de UHF al virus herpes tras encontrar PCR positiva en muestras de HA (35), si bien estudios posteriores han mostrado una asociación más consistente con el virus de la rubeola mediante la detección de anticuerpos en humor acuoso y en el hallazgo de algunos casos positivos en los estudios de PCR, especialmente en pacientes más jóvenes (36,13). En este sentido, se ha podido observar una reducción en la incidencia de esta entidad tras las campañas de vacunación frente a rubeola realizadas en EEUU (37). También se ha relacionado la UHF con el CMV (23).

Las características clínicas de la UHF se resumen en la tabla 1. Se trata de una uveítis anterior de curso crónico que suele aparecer en la tercera-cuarta década de la vida y supone del 1-4,5% del total de los casos de uveítis según las series. El proceso es habitualmente unilateral, aunque en el 10% de los casos pueden afectarse ambos ojos. En general, los pacientes están asintomáticos o refieren en ocasiones miodesopsias y visión borrosa. A menudo existe reacción en cámara anterior moderada, pero persistente, con flare muy escaso (38). La celularidad en cámara anterior puede sufrir fluctuaciones, llegando a desaparecer en ocasiones.

Los precipitados retroqueráticos son muy característicos en esta enfermedad, se distribuyen de forma difusa por toda la superficie endotelial, son de tamaño pequeño-medio y de morfología estrellada (fig. 7). Pue-



Fig. 7: Precipitados queráticos estrellados de tamaño medio característicos de Uveítis heterocrómica de Fuchs (UHF).



Fig. 8: Uveítis heterocrómica de Fuchs (UHF) en OI. Obsérvese la heterocromía por atrofia difusa del estroma anterior del iris y una pupila levemente dilatada, sin sinequias

den aparecer nódulos de pequeño tamaño localizados en el reborde pupilar (Koepppe) o en el estroma iridiano (Bussaca), que se describen hasta en un 30% de los casos. El iris y el ángulo camerular suelen presentar vasos anómalos que pueden originar hipemas espontáneos o al realizar algún tipo de incisión corneal.

No existen sinequias ni edema macular, y un aspecto característico es la heterocromía, que suele ser variable en función del grado de atrofia del estroma iridiano anterior, del color del iris y del grado de pigmentación del epitelio pigmentario iridiano (fig. 8). En casos de iris azules, la atrofia progresiva del estroma iridiano permite observar directamente el epitelio pigmentario, más oscuro, dando una imagen de heterocromía inversa. Es también frecuente encontrar flóculos y opacidades vítreas, y en algunos casos cicatrices coriorretinianas periféricas, por lo que se ha relacionado con la toxoplasmosis ocular.

La evolución de la enfermedad suele cursar con el desarrollo de catarata, que es un hallazgo habitual en el seguimiento. De hecho, la aparición de una catarata unilateral en un paciente joven sin antecedentes traumáticos ni toma de corticoides, debe hacer pensar en una UHF. Suele ser subcapsular posterior y rápidamente progresiva (fig. 9).

El glaucoma se ha descrito con una incidencia variable entre el 9-60% de los casos. Se trata de una ma-



Fig. 9: UHF. Catarata unilateral de maduración rápida en paciente de 37 años. Observarse la existencia de PKs difusos de morfología estrellada. Detalle de la catarata madura con la presencia de nódulos de Koepppe en el reborde pupilar.

nifestación tardía de la enfermedad y es la causa principal de pérdida visual permanente en estos pacientes.

En cuanto al tratamiento, los pacientes con UHF presentan una reacción celular moderada en cámara anterior que es bien tolerada por las estructuras oculares y es mínimamente sintomática, por lo que en principio no deben indicarse corticoides tópicos que no modifican el curso de la enfermedad y pueden acelerar la aparición de complicaciones. Para el control del glaucoma deben prescribirse fármacos hipotensores del tipo beta-bloqueantes o alfa-agonistas. Si el efecto fuera insuficiente, pueden asociarse inhibidores de la anhidrasa carbónica, evitando los análogos de las prostaglandinas.

El pronóstico de la cirugía de la catarata en la UHF es mejor que en otros tipos de uveítis y los resultados a menudo no difieren de los obtenidos en cataratas no uveíticas. La técnica que debe realizarse es la facoemulsificación con implante de lente acrílica en saco capsular. A pesar de la buena biocompatibilidad uveal de estas LIOs, no es infrecuente que aparezcan depósitos sobre la superficie de la LIO que pueden provocar disminución de visión. También suele ser frecuente y precoz el desarrollo de opacificación capsular posterior. En casos de opacidades vítreas significativas que cursan con deterioro visual, puede valorarse la realización de una faco-vitreotomía para la eliminación de las mismas.

En el caso de glaucomas refractarios al tratamiento médico con progresión del daño estructural del nervio óptico, debe realizarse tratamiento quirúrgico, que a menudo consiste en el implante de dispositivos de drenaje (fig. 10).



Fig. 10: Paciente con UHF intervenida de catarata con LIO en saco e implante valvular de Ahmed. Nótese la existencia de atrofia estromal anterior del iris con visualización del epitelio pigmentario del mismo, dando imagen de heterocromía inversa.

RETINITIS NECROTIZANTE HERPÉTICA

Bajo el término de retinitis necrotizante herpética se engloban diferentes cuadros infecciosos del segmento posterior ocular ocasionados por virus del grupo herpes y caracterizados por necrosis retiniana, destacando dos entidades: la necrosis retiniana aguda (NRA) y la necrosis retiniana externa progresiva (NREP).

La NRA y la NREP se encuentran en los extremos opuestos de las retinopatías necrotizantes y entre ellas existen estadios intermedios de la enfermedad, la aparición de una u otra forma depende, fundamentalmente, del estado inmunológico del paciente (39,40), aunque también influyen factores genéticos (HLA-DQw7, Bw62, DR4) (41) y del virus responsable de la infección. La NRA tiene lugar en pacientes inmunocompetentes y destaca lagran reacción inflamatoria que acompaña a la necrosis retiniana, tanto a nivel de segmento anterior como posterior; mientras que la NREP afecta a pacientes inmunodeprimidos y en ella la retinitis necrotizante no se acompaña de reacción inflamatoria importante.

Necrosis retiniana aguda

La necrosis retiniana aguda (NRA en español o ARN en literatura inglesa) es una retinitis necrotizante herpética caracterizada por necrosis retiniana, arteritis retiniana oclusiva y panuveítis que tiene lugar en pacientes inmunocompetentes, aunque también puede aparecer en inmunodeprimidos (trasplantes de órganos sólidos (42), linfomas, SIDA con CD4 elevados (43,44), etc). Habitualmente se trata de un cuadro agudo, fulminante, de avance rápido y graves complicaciones: desprendimiento de retina (DR) de mal pronóstico, vitreoretinopatía proliferante (VRP), edema macular y atrofia de nervio óptico, con efectos devastadores para la visión. Es una urgencia oftalmológica por su carácter destructivo y rápidamente progresivo, por lo que requiere un diagnóstico precoz que permita la instauración inmediata de un tratamiento específico (45,46).

La primera descripción del síndrome es de 1971 (47), donde se recoge la triada de panuveítis, arteritis retiniana oclusiva y necrosis retiniana como uveítis de Kirisawa; en 1978 se publicó la forma de presentación bilateral y se acuñó el término de NRA (48) y en 1982 se demostró la presencia de partículas de virus herpes (49). La mayoría de los casos de NRA se deben a VVZ (50-80%) o a VHS (25-30%) y sólo

un pequeño porcentaje a CMV (5%) o a VEB (50). Clínicamente es indiferenciable el tipo de virus (VVZ o VHS) responsable de la infección (51-54), aunque la NRA secundaria a VVZ es más agresiva y progresa más rápidamente que la secundaria a VHS (45,55).

Epidemiología

Es una enfermedad muy rara, con una incidencia inferior a 1 caso por millón de habitantes/año (56). En cuanto a la edad de presentación tiene una distribución bimodal, con dos picos, en función del virus responsable de la infección; siendo la edad media de 20-25 años para el VHS2 y de 45-55 años para el VHS1 y el VVZ (algo mayor para el VVZ que para el VHS1) (57,58). En cuanto al sexo, parece más frecuente en el varón con una relación 2/1 (56), aunque otros autores no encuentran diferencia entre sexos (45).

Clínica

La NRA puede presentarse en un paciente sin afectación herpética previa (reactivación de una infección latente) o puede ocurrir en el contexto de un cuadro herpético: primoinfección por VHS (59), varicela (conjuntamente o inmediatamente posterior) (60-62), tras herpes zóster, meningitis o encefalitis herpética (63-66), vacunación de herpes zoster (67), etc. Se han descrito factores desencadenantes como el tratamiento con corticoides sistémicos (68), triamcinolona intravítrea (69,70), implante intravítreo de fluocinolona (71), embarazo (72), intervenciones neuroquirúrgicas o traumatismos periorculares.

La NRA comienza habitualmente en un solo ojo, pero se bilateraliza en el 70-80% de los pacientes no tratados y en el 10-13% de los tratados (73-75). El segundo ojo se suele afectar en las primeras 14-16 semanas (76), pero puede hacerlo mucho más tarde, hasta 20 años después (77,78). Ocasionalmente la inflamación del nervio óptico puede ser la primera manifestación de la enfermedad en el ojo contralateral (73).

Síntomas: disminución de agudeza visual con miodesopsias, asociado a ojo rojo, fotofobia y dolor ocular.

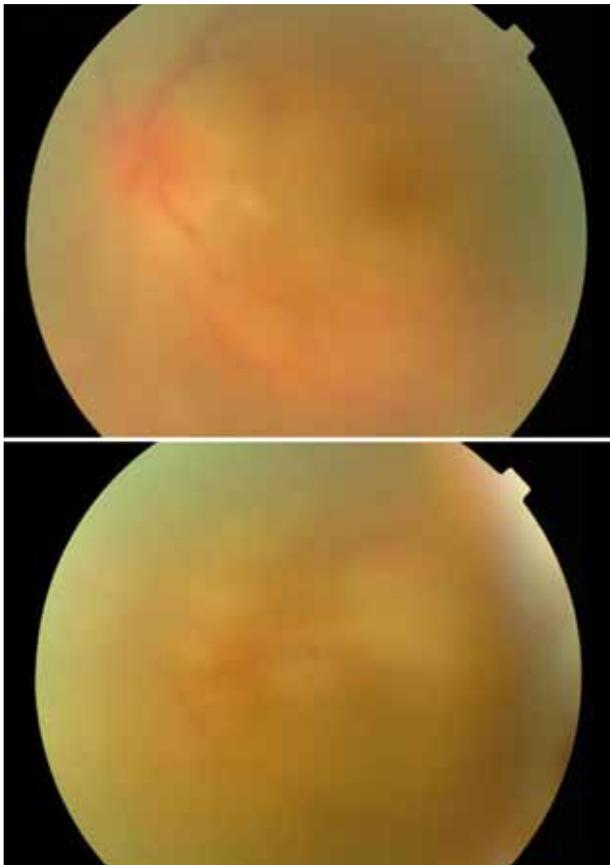
Signos: se caracteriza por la existencia de áreas de retinitis necrotizante periférica con vasculitis oclusiva retiniana e inflamación intraocular intensa.

La retinitis es una necrosis retiniana de espesor completo que comienza con lesiones blanco-ama-



Fig. 11: Áreas de necrosis retiniana periférica en un paciente con NRA por VVZ (Cortesía Dr. Fonollosa).

rillentas, pequeñas, multifocales, bien delimitadas, parcheadas en retina periférica que crecen circunferencialmente y hacia polo posterior, confluyendo hasta formar áreas extensas, de aspecto geográfico-que abarcan los 360° y que suelen respetar la mácula



Figs. 12 y 13: Intensa vitritis en paciente con NRA por VHS (Cortesía Dr. Fonollosa).

hasta fases avanzadas (fig. 11). Ocasionalmente las lesiones pueden localizarse primariamente en el polo posterior, con un peor pronóstico visual (79).

En la fase aguda es característica la vasculitis oclusiva, fundamentalmente arteriolar y en menor medida venosa; son poco frecuentes la retinopatía hemorrágica (80) y la neovascularización retiniana (81).

La inflamación intraocular suele ser intensa, en forma de panuveítis con vitritis y UA (figs. 12 y 13). La UA es generalmente hipertensiva, puede ser granulomatosa o no granulomatosa y puede asociarse a escleritis, epiescleritis o inflamación orbitaria. A diferencia de la iridociclitis herpética, no suele producir sinequias ni atrofia iridiana.

En la fase aguda también es frecuente la afectación del nervio óptico por diferentes mecanismos, ya sea por vasculitis, isquemia o invasión viral; a veces es un signo inicial de presentación de la NRA (debe tenerse presente en el diagnóstico diferencial de la neuropatía óptica) (82). Ocasionalmente la NRA puede dar lugar a diplopía por parálisis de músculos extraoculares y oftalmoplegia internuclear por afectación vasculítica a nivel cerebral.

Las lesiones retinianas suelen cesar su progresión los 2-6 días del inicio del tratamiento antiviral específico y a las 4-6 semanas la retina necrótica adquiere un aspecto atrófico, con cambios pigmentarios secundarios. En fases tardías es muy frecuente el DR (50-75%), secundario a roturas retinianas en la zona de unión entre la retina necrótica (atrófica y muy adelgazada) y la retina sana, asociado a la tracción vítrea por la VRP que suelen desarrollar estos pacientes. El DR generalmente tiene lugar entre la tercera semana y el quinto mes tras el inicio de la infección, pero puede aparecer incluso años después de la infección aguda. Otras complicaciones frecuentes son la catarata, VRP, membranas epirretinianas, edema macular y atrofia del nervio óptico (48,52).

Diagnóstico

Diagnóstico clínico. El diagnóstico de la NRA en un primer momento es clínico. Los criterios diagnósticos definidos por la Sociedad Americana de Uveítis (83,84) son de ayuda:

- Necrosis retiniana periférica: uno o más focos de necrosis bien delimitados que rápidamente progresan circunferencialmente y confluyen hasta abarcar los 360°, en general respeta la zona macular hasta las fases finales de la evolución.

- Vasculitis oclusiva retiniana con afectación arteriolar.
- Inflamación importante en vítreo y en cámara anterior.

Esta definición no depende de la extensión de la necrosis, la etiología viral ni el estado inmunológico, sexo, edad o raza del huésped. El diagnóstico se basa en la apariencia de las lesiones oftalmoscópicas y el curso de la infección. El tratamiento debe iniciarse inmediatamente, sin esperar al diagnóstico de confirmación. La evolución satisfactoria con el tratamiento antiviral específico apoya el diagnóstico.

Diagnóstico de laboratorio. El diagnóstico de confirmación precisa la identificación del virus o de su material genético en fluidos o tejidos oculares mediante cultivos virales o PCR (polymerase chain reaction). Los cultivos virales tienen un bajo rendimiento en oftalmología por el reducido volumen para analizar del que se dispone. La PCR de humor acuoso o vítreo es la técnica de elección en casos de NRA porque es rápida, con alta sensibilidad y especificidad para herpes (85-87). La PCR clásica es una técnica cualitativa (no cuantitativa) que detecta DNA viral pero no indica replicación del virus. En los últimos años se ha desarrollado la PCR en tiempo real (RT-PCR) o PCR cuantitativa (q-PCR o Q-PCR) que puede definir el número de copias virales y correlacionarlo con la severidad del cuadro ocular (88,89), lo que permite monitorizar la actividad viral y la respuesta al tratamiento (90). En casos extremos puede ser necesario recurrir a la biopsia retiniana. La serología es poco valorable puesto que la seroprevalencia en la población general es muy elevada. El cociente de Goldmann-Witmer puede ser de utilidad en alguna ocasión al demostrar la producción local de anticuerpos.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se plantea generalmente en las fases iniciales de la enfermedad (lesión blanquecina periférica con aspecto de necrosis retiniana). Un dato práctico es que la mayoría de las lesiones que simulan una NRA no tienen una progresión tan rápida (que puede ser de 24 horas), por lo que observar la lesión de forma periódica en las primeras horas puede ser de ayuda en casos de duda diagnóstica (7), pero hay que tener en cuenta que el retraso en el diagnóstico y tratamiento adecuado condicionará el pronóstico visual.

Debemos descartar otras causas de retinitis necrotizante (91) (toxoplasma, lúes (92), CMV, hongos, toxo-

cara, tuberculosis, endoftalmitis endógenas, sarcoidosis (93), etc.). La toxoplasmosis de presentación atípica (lesión extensa periférica) es la que con mayor frecuencia se confunde con la NRA, la sífilis puede producir necrosis retiniana con vasculitis y vitritis con un cuadro muy similar a la NRA. La PCR de fluidos intraoculares es muy útil en el diagnóstico diferencial (94). Vasculitis retinianas, como la enfermedad de Behçet y cuadros de enmascaramiento como linfoma intraocular o infiltración leucémica también deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la NRA.

Tratamiento

Los objetivos (95) del tratamiento en la NRA son:

- Detener la infección viral de la retina.
- Minimizar el daño secundario debido a la inflamación.
- Prevenir la afectación bilateral.
- Prevenir y tratar el desprendimiento de retina.

Tratamiento médico (95)

Tratamiento antiviral

El objetivo del tratamiento antiviral es detener la infección viral de la retina (cicatrización de las áreas de retinitis) y prevenir el desarrollo de lesiones en el ojo contralateral.

El tratamiento tradicional, desde hace más de 20 años, es el aciclovir intravenoso (IV) a altas dosis seguido de pauta oral, es el más utilizado y del que más conocimiento tenemos sobre su comportamiento, dosis, concentraciones y efectos secundarios. En los últimos años se han utilizado con éxito el valaciclovir y famciclovir por vía oral (VO) (96) y el ganciclovir, valganciclovir y foscarnet en casos de mala respuesta al aciclovir. Generalmente se inicia el tratamiento antiviral independientemente del virus responsable de la infección y posteriormente, una vez conocidos los resultados de la PCR y en función de la evolución, modificaremos o no el tratamiento. Habitualmente se comienza el tratamiento con un solo antiviral, la necesidad de asociar dos antivirales de entrada queda reservada a pacientes con NRA muy agresiva, pacientes con ojo único o inmunodeprimidos. También es muy efectivo combinar el tratamiento sistémico con inyecciones intravítreas de alguno de ellos.

Fármacos antivirales más utilizados en la práctica clínica:

- Aciclovir (97). Se utiliza por vía IV a dosis de 10 mg/kg/8 horas o 1.500 mg/m²/día durante 10-14 días como tratamiento de inducción en régimen de hospitalización. Con esta dosis se alcanzan concentraciones intraoculares inhibitorias para VHS, pero pueden no ser suficientes para el VVZ que necesita mayores dosis de aciclovir, es el más frecuentemente implicado en la NRA y da lugar a formas más severas, por lo que algunos autores recomiendan iniciar el tratamiento a dosis de 15 mg/kg/8h y modificar en función de la PCR. La dosis está limitada por la toxicidad renal y la neurotoxicidad. En niños inicialmente se emplea aciclovir IV a la misma dosis (1.500 mg/m²/día) (98). No se recomienda utilizar aciclovir oral en primera instancia porque tiene baja biodisponibilidad y la progresión de la necrosis retiniana está relacionada con bajos niveles de aciclovir en sangre. Tras el tratamiento de inducción se pasa a la terapia de mantenimiento con aciclovir oral 800 mg 5 veces al día que se mantiene un mínimo de 6 semanas, pero se recomienda prolongar el tratamiento hasta las 14-16 semanas, ya que la mayoría de las recurrencias y bilateralizaciones ocurren en los primeros 3-4 meses y el aciclovir parece efectivo en la prevención de bilateralización en inmunocompetentes (99). Algunos autores continúan el tratamiento durante años.
- Valaciclovir (100). Es una prodroga del aciclovir que VO tiene buena biodisponibilidad y buena penetración en el vítreo, con rangos inhibitorios para el VHS1, VHS2 y VVZ en ojos no inflamados (101). Estos datos sugieren que el valaciclovir oral puede ser una buena alternativa al aciclovir IV en el tratamiento de la NRA. Se emplea a dosis de 1 gr/8 h VO con una eficacia similar al aciclovir IV a la dosis indicada y permite reducir el riesgo de nefrotoxicidad asociado al aciclovir (102,103).
- Famciclovir. Es una prodroga del penciclovir que VO consigue concentraciones de penciclovir en el vítreo en rangos inhibitorios para el VHS1, VHS2 y VVZ en ojos no inflamados (104). La dosis es de 500 mg/8 h VO (105,106).
- Brivudina. Puede ser una alternativa en casos de infección por VVZ (107).

Debido a la rareza de la enfermedad y la falta de estudios prospectivos, no existe consenso sobre el tratamiento óptimo de la NRA. Muchos autores continúan utilizando la terapia tradicional con aciclovir

IV a altas dosis, pero la terapia exclusivamente oral cada vez es más utilizada ya que tanto el valaciclovir como el famciclovir VO parecen efectivos y seguros en el tratamiento de la NRA y tienen la gran ventaja de no requerir hospitalización.

En casos refractarios al aciclovir debe considerarse la posibilidad de resistencia al aciclovir o de infección por CMV recomendándose el tratamiento con ganciclovir, valganciclovir o foscarnet.

- Ganciclovir o Valganciclovir (108). Es el tratamiento de elección en la infección por CMV, pero también es activo frente a VHS y VVZ. La dosis de inducción de ganciclovir IV es 10 mg/kg/12 h 2-3 semanas y el mantenimiento se realiza con una dosis de 5 mg/kg/día. El valganciclovir es una prodroga del ganciclovir que tiene la ventaja de su administración oral, se utiliza a una dosis de inducción de 900 mg/12 h, seguida de una dosis de mantenimiento de 900 mg/24 h. Por su toxicidad (neutropenia) se reserva para necrosis retinianas atípicas o para casos refractarios al tratamiento con aciclovir.
- Foscarnet (109,110). Es un inhibidor de la DNA polimerasa viral eficaz en casos de resistencia al aciclovir. La dosis de inducción es de 60 mg/kg/8 h o 90 mg/kg/12 h IV durante 2 semanas seguido de una dosis de mantenimiento de 90-120 mg/kg/día. Puede utilizarse solo o asociado a otro antiviral, con el fin de aumentar la eficacia y disminuir la toxicidad sistémica.
- Cidofovir, como fármaco de 2.ª línea (50).

Antivirales intravítreos (110,111,112). Los fármacos antivirales administrados por vía intravítrea potencian la acción de los antivirales sistémicos y aceleran la resolución de la enfermedad al emplearlos conjuntamente. Se pueden utilizar como terapia de rescate en casos de mala evolución a pesar del tratamiento estándar o como primera opción asociados a antivirales sistémicos, especialmente en casos muy agresivos.

El tratamiento antiviral es capaz de iniciar la resolución de la necrosis a los 2-6 días del comienzo del mismo, hasta la completa resolución que ocurre por término medio a los 17-32 días del inicio del tratamiento. No está claro el momento en que se debe retirar el tratamiento, la mayoría de los autores recomiendan mantener el tratamiento antiviral durante 14-16 semanas. La PCR cuantitativa puede proporcionar información adicional que sirva de guía para monitorizar el tratamiento en un futuro (113).

Corticoides. No hay acuerdo respecto al uso de corticoides en la NRA, pero en general se acepta que

deben ser utilizados para controlar la severa reacción inflamatoria que suele acompañar a la necrosis (114) y así minimizar el daño a nivel de retina, vítreo, nervio óptico y vasos retinianos (115). Se emplean corticoides tópicos para la UA y corticoides sistémicos para controlar el resto de procesos inflamatorios, iniciándose el tratamiento 24-48 horas después de comenzar con antivirales. Se suele usar prednisona oral a dosis de 0,5-1 mg/kg/día. También se han obtenido buenos resultados con inyecciones peribulbares (62) o intravítreas (116) de corticoides. En principio los corticoides no están indicados en pacientes inmunodeprimidos.

Antitrombóticos. Se recomiendan para prevenir las complicaciones derivadas de la vasculitis oclusiva aunque no hay estudios randomizados que demuestren su eficacia. La aspirina a dosis de 100-300 mg/día en una dosis única se ha propuesto dentro del esquema terapéutico de la NRA (114).

Fotocoagulación con láser

El objetivo de la fotocoagulación es la prevención del DR, el láser actuaría como una barrera, frenando la progresión del DR, no de la necrosis, con un posible efecto beneficioso al desprender la hialoides posterior.

Se recomienda fotocoagular alrededor de las dos semanas del comienzo de la retinitis ya que la frecuencia de DR aumenta a partir de la tercera semana. De todas formas, el momento de aplicar láser profiláctico no está bien definido y está supeditado a la transparencia de medios del ojo afectado ya que muchas veces la intensa vitritis dificulta la fotocoagulación, en estos casos podría considerarse la posibilidad de realizar una vitrectomía profiláctica con endofotocoagulación. El láser se aplica sobre retina sana, ligeramente posterior a la línea de avance de la retinitis en dos o tres filas y en 360° (fig. 14).

Hay varias publicaciones que confirman la eficacia de la fotocoagulación en la prevención del DR (114,117), reduciéndose el porcentaje de DR del 67-80% en no fotocoagulados al 17-35% en fotocoagulados. Recientemente se ha cuestionado la validez de estos estudios, ya que los ojos fotocoagulados suelen ser ojos con enfermedad menos grave pues la vitritis impide la fotocoagulación en ojos con afectación severa y probablemente estos ojos sean más propensos al DR por la propia enfermedad, lo que habría inclinado falsamente los resultados a favor de la fotocoagulación profiláctica (118). A la vista de estos estudios la decisión de aplicar o no láser profiláctico debe ser individualizada para cada paciente (119).

En lo que sí existe acuerdo es en la importancia de la búsqueda de desgarros retinianos y su fotocoagulación en los primeros 6 meses del comienzo de la retinitis por la gran predisposición a la formación de desgarros retinianos y la alta incidencia de DR en estos pacientes.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía habitualmente indicada en la NRA es la vitrectomía pars plana (VPP). La VPP puede indicarse por distintos motivos:

- VPP diagnóstico-terapéutica, por mala respuesta de la retinitis a pesar del tratamiento antiviral. La VPP permite obtener una muestra vítrea y su análisis puede confirmar el agente causal. Por otro lado la remoción del vítreo contribuye a la mejoría de la agudeza visual y a la eliminación de células y citoquinas inflamatorias. Además se puede asociar a lavado intraocular con aciclovir (120).
- VPP precoz, profiláctica o preventiva (antes de que aparezca el DR) (121-123). La eliminación de las opacidades vítreas permitirá la mejor visualización del fondo de ojo y la endofotocoagulación en el borde posterior de la retinitis, además la vitrectomía disminuye la tracción vítreo-retiniana y con ello la tasa de DR, debe extraerse la hialoides posterior para evitar el desarrollo de membrana epirretiniana y colocar un procedimiento circular (45). La VPP parece ser efectiva en la prevención del DR cuando las lesiones están localizadas en media periferia, pero no si se extienden hacia polo posterior y

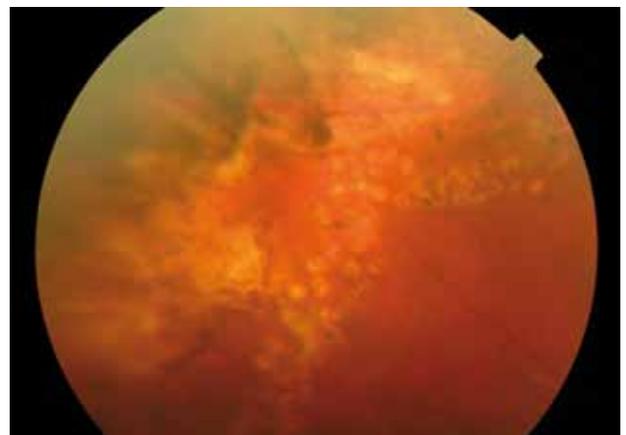


Fig 14: NRA en fase cicatricial donde se puede observar la barrera de fotocoagulación profiláctica. (Cortesía Dr. Alejandro Fonollosa).

TABLA 3 . DIFERENCIAS ENTRE NECROSIS RETINIANA AGUDA (NRA) Y NECROSIS RETINIANA EXTERNA PROGRESIVA (NREP)

NRA	NREP
Afecta a todas las capas retinianas desde el inicio	Inicialmente afecta a las capas retinianas externas
Inicialmente afecta a periferia retiniana	Afecta a la mácula desde el inicio
Reacción inflamatoria intensa en vítreo y cámara anterior	Poca reacción inflamatoria en vítreo y cámara anterior
Habitualmente afecta a inmunocompetentes	Habitualmente afecta a inmunodeprimidos

no está claro que mejore el pronóstico visual final. La VPP profiláctica no es una técnica estándar en el tratamiento de la NRA, ya que los riesgos de la cirugía en la fase aguda son altos por lo que habrá que valorar cada caso de forma inividual (124).

- VPP como tratamiento del DR secundario a la NRA. Se realiza VPP + cirugía escleral + endoláser en las roturas + taponamiento con aceite de silicona o gas (habitualmente se utiliza el primero porque son frecuentes las roturas múltiples) +/- lensectomía. El porcentaje de reaplicación es muy variable (22-98%) dependiendo del estudio consultado (125).

Pronóstico

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, el pronóstico de la NRA sigue siendo muy malo, con agudezas visuales finales inferiores a 0,1 en casi la mitad de los ojos afectados (76) y un 20-40% de DR a pesar del tratamiento. Factores que influyen en el pronóstico son el tipo de virus causal (peor pronóstico VVZ que VHS), el número de copias virales obtenido por RT-PCR en fluidos intraoculares (a mayor número de copias peor pronóstico) y la extensión del área de necrosis en el momento del diagnóstico (a mayor extensión peor pronóstico). Lo que no debemos olvidar es que el punto clave en el pronóstico de la NRA depende de nosotros: el diagnóstico y tratamiento precoz.

Necrosis retiniana externa progresiva

La necrosis retiniana externa progresiva (NREP en español o PORN en literatura inglesa) es otra forma de retinitis necrotizante herpética, generalmente debida al VVZ. Comienza con áreas multifocales blanquecinas en la retina más externa, afectando a mácula y periferia, con gran capacidad para coalescer en pocos días y extenderse rápidamente, causando

necrosis de todas las capas retinianas. Es una retinitis de progresión muy rápida (126), con evolución muy precoz hacia complicaciones, sobre todo al DR y que generalmente ocasiona pérdida severa de la agudeza visual. Es bilateral en el 70% de los casos. A diferencia de la NRA la vitritis e inflamación del segmento anterior son poco frecuentes (sólo el 20-30% de los casos). En la tabla 3 podemos ver las diferencias fundamentales entre la NRA y la NREP.

La NREP tiene lugar en inmunodeprimidos. Inicialmente se describió como una entidad que afectaba de forma específica a pacientes con SIDA y cifras muy bajas de CD4 (entre 20-50 células/mm³) (127-129) con una relación directa entre la cifra de CD4 y el curso clínico de la NREP (130). Posteriormente se describieron casos de NREP en pacientes inmunodeprimidos por otras causas como trasplante de órganos sólidos (131), trasplante alogénico de médula ósea (132), linfoma (133), artritis reumatoidea (134) o síndrome nefrótico (135). También se ha descrito algún caso de NREP en inmunocompetentes (136,137).

El agente etiológico es el VVZ, aunque existe algún caso descrito en el que se ha aislado el VHS (138). El 67% de los afectados tiene antecedentes de zoster cutáneo y el 41% de zoster trigeminal y existe un riesgo alto de desarrollar encefalitis por el VVZ.

Tratamiento

En los primeros casos descritos el pronóstico visual era pésimo, dos tercios de los pacientes con agudezas visuales finales de no percepción de luz (128). Actualmente el pronóstico es bastante mejor gracias al tratamiento precoz y agresivo, combinando antivirales por vía sistémica e intravítrea, con lo que mejora la evolución de la enfermedad y disminuyen las recidivas y bilateralizaciones, consiguiéndose una mejor agudeza visual final (139,140).

La respuesta al tratamiento con aciclovir IV como terapia única es pobre. Por este motivo, se emplea desde el inicio un tratamiento combinado que incluye diferentes antivirales (aciclovir + foscarnet, foscarnet

net + ganciclovir o aciclovir + ganciclovir,) además de inyecciones intravítreas en casos de mala respuesta y/o evolución desfavorable y, especialmente, en pacientes con SIDA. Una pauta de tratamiento puede ser la inducción con foscarnet intravenoso (90 mg/kg) dos veces/día + ganciclovir (5 mg/Kg) dos veces/día + dos inyecciones semanales de ganciclovir y foscarnet. El ganciclovir puede sustituirse por valganciclovir (900 mg/12 horas) a partir del momento en que comience a visualizarse la cicatrización de las lesiones (45).

En pacientes con SIDA y cifras bajas de CD4 el tratamiento antiviral debe ir apoyado por el aumento del nivel de CD4 con terapia TARGA (terapia antirretroviral de gran actividad), ya que el aumento de los CD4 puede contribuir al control de la enfermedad (130), aunque también se han descrito casos de NREP en pacientes VIH durante la terapia TARGA y en la fase de recuperación inmune con cifras altas de CD4 (141,142).

Las recurrencias suelen aparecer al disminuir las dosis de antivirales (140), por lo que es necesario mantener el tratamiento largo tiempo y un número muy elevado de inyecciones intravítreas (139,143). El análisis cuantitativo de PCR (carga viral) para VVZ indica la severidad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, así un aumento en la carga viral para VVZ por PCR marca la necesidad de aplicar un tratamiento antiviral más agresivo; Error! Marcador no definido.

En resumen, el tratamiento de la NREP debe ser precoz, agresivo y mantenido por largo tiempo, combinando diferentes antivirales sistémicos e intravítreos y con un control cercano para valorar la evolución y la necesidad de modificar tratamiento.

RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS

La retinitis por Citomegalovirus (CMV) es la infección oportunista ocular más frecuente en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en pacientes con SIDA (144).

Epidemiología

El CMV es un virus ubicuo humano, portando en la actualidad anticuerpos frente al mismo entre el 50% y el 85% de la población adulta norteamericana. Tal seroprevalencia alcanza niveles del 90% en países en desarrollo o entre homosexuales. La ad-

quisición del virus ocurre por vía transplacentaria, lactancia, saliva, contactos sexuales, transfusiones hemáticas, o trasplantes de órganos o tejidos. Tras la infección, el CMV persiste de por vida en el individuo, aunque en individuos sanos permanece en latencia. La activación ocurre en pacientes con un sistema inmune comprometido o inmaduro, en los que se produce una infección sistémica con afectación pulmonar (neumonitis), gastrointestinal (colitis), del sistema nervioso central (encefalitis) o de la retina (retinitis) (145).

La mayoría de los casos de retinitis por CMV se observan en pacientes con SIDA, en los que la retinitis supone un 75%-85% de la patología causada por el CMV (146). Antes de la introducción de la triple terapia antirretroviral (TARGA) aproximadamente el 25%-40% de los pacientes con VIH desarrollaban retinitis por CMV en algún momento de su vida (147). El uso de dicha terapia a partir de la mitad de la década de los 1990s ha reducido considerablemente la incidencia de retinitis por CMV en pacientes con SIDA, aun cuando se puede seguir presentando entre aquellos pacientes que no siguen el tratamiento o cuando no hay respuesta al mismo, lo que ocurre en un 20% de los pacientes aproximadamente. La tasa de incidencia actual es de 0,36/100 personas-año (148). Algunos factores genéticos pueden influir en la incidencia de retinitis por CMV en pacientes infectados por el VIH, algunos relacionados con la IL-10 (149).

La retinitis por CMV se presenta casi exclusivamente en pacientes con menos de 50 células CD4/mm³, siendo su presentación muy rara en caso de contajes celulares superiores. Un tercio de los pacientes debuta con enfermedad bilateral, pudiendo llegar a tal condición el 52% de los pacientes si no se mejora la inmunosupresión (150).

Patogénesis

El CMV es un virus DNA bicatenario perteneciente al subgrupo β de los herpesviridae (virus herpes humano 5). Su llegada a la retina se produce por vía hemática a través de monocitos y leucocitos polimorfonucleares. El virus penetra la barrera hematorretiniana entrando por endocitosis en las células endoteliales de la vasculatura retiniana, donde inician su replicación y latencia (151). Desde dichas células, el virus alcanza las células gliales y del epitelio pigmentario, con destrucción necrótica (inducida por apoptosis) de todas las capas retinianas (152). En las

células infectadas, que presentan un citoplasma eosinófilo, se observan unos característicos cuerpos de inclusión que les confieren la típica imagen de «ojo de búho» y que están formados por DNA del CMV. La coroides suele estar respetada, aunque puede mostrar cambios inflamatorios mínimos con infiltrado neutrofílico.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de presentación de la retinitis por CMV dependen de la localización de las lesiones retinianas, ya que algunas lesiones periféricas de pequeño tamaño pueden ser asintomáticas. Con todo, el 88% de los pacientes HIV con retinitis por CMV presentan síntomas en el momento del diagnóstico (153). Los síntomas más frecuentes son disminución de agudeza visual (67%), miodesopsias (49%), fotopsias (16%), dolor ocular (7%) y escotomas (3%) (145). La existencia de síntomas visuales en pacientes con SIDA es un factor predictor significativo de retinitis por CMV (154). La alteración del campo visual (CV) es también una constante en los pacientes con retinitis por CMV, aunque la incidencia de pérdida de CV en la era actual (TARGA) es menor (155).

Los ojos con retinitis por CMV no suelen mostrar signos externos de inflamación, aunque en algunas ocasiones puede existir un tyndall fino con precipitados retroqueráticos. De existir, la vitritis es mínima. La vasculitis es también infrecuente; cuando aparece puede tener el aspecto de una angeítis en vidrio deslustrado (156). La neuritis óptica, en forma de pa-

pilitis, se produce en el 4% de los pacientes, bien de forma primaria o tras afectación desde la retina peripapilar. Conlleva una importante pérdida visual, aunque responde bien al tratamiento (157).

Se han descrito tradicionalmente tres patrones de lesiones corioretinianas activas en la retinitis por CMV: 1) Hemorrágico, en el que predominan las hemorragias retinianas intercaladas con la necrosis retiniana (fig. 15); 2) Expansiva o fulminante, con zonas de necrosis retiniana de borde blanco-amarillento que progresan centrífugamente desde el polo posterior, con edema retiniano, hemorragias y exudados duros; 3) Granular o indolente, con áreas atróficas centrales rodeadas de lesiones satélites granulares blanquecinas sin hemorragia retiniana. La retinitis granular aparece con más frecuencia en la periferia retiniana. Con todo, la clasificación es arbitraria, pudiendo observarse lesiones de los tres tipos en el mismo paciente.

La distribución típica de las lesiones necróticas de la retinitis por CMV es controvertida, puesto que algunos autores defienden un predominio periférico con preferencia perivascular, con aparente respeto macular, mientras que otros estudios muestran una significativa afectación del polo posterior (158). La afectación exclusiva macular ocurre en menos del 5% de los pacientes (159).

En aquellos pacientes con necrosis retiniana de espesor completo, puede aparecer un desprendimiento de retina (DR) regmatógeno, cuya incidencia se ha reducido en la actual era TARGA hasta en un 60% (160), pero que sigue siendo la complicación más frecuente tras una retinitis por CMV. El DR, que puede ser incluso bilateral, es más frecuente en pacientes sin mejoría inmune, lesiones grandes o de localización anterior.

RETINITIS POR CMV EN NIÑOS

La infección por CMV es la más frecuente de las infecciones virales intrauterinas, afectando entre el 0,5%-2% de los recién nacidos vivos. El 5-30% de los niños con afectación general presentan evidencia de implicación ocular. Al contrario que en los adultos, la retinitis por CMV solo aparece en el 5% de los niños con SIDA, y muestra predisposición por el polo posterior y la afectación bilateral, resultado posiblemente de la inmadurez del sistema inmune que hace que la infección sea más severa, así como por la distinta manifestación que puede aparecer por ser una infección primaria (161).

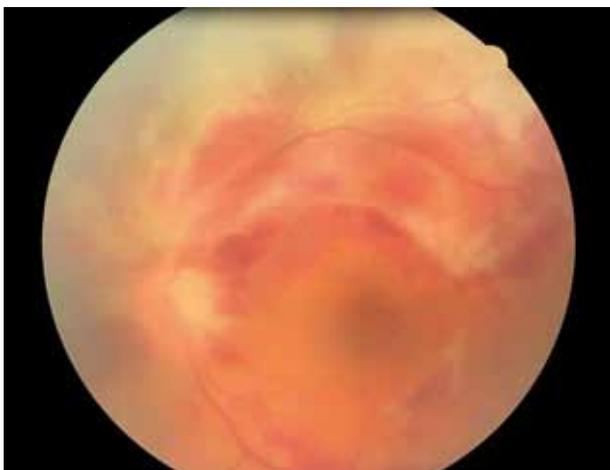


Fig. 15: Retinitis CMV en paciente HIV. Extensa zona de necrosis retiniana afectando la arcada temporal superior con componente hemorrágico (imagen en «queso y tomate»). Obsérvese la mínima turbidez vítrea existente.

SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), también llamado enfermedad de reconstitución inmune, es una consecuencia del tratamiento TARGA y supone el empeoramiento paradójico de infecciones oportunistas ya tratadas o la aparición de otras previamente subclínicas. Todo ello secundario a la mejoría inmune que produce el TARGA, con elevación de los niveles de CD4, produciéndose una activación exagerada del sistema inmune frente a antígenos persistentes (SIRI paradójico) o patógenos viables (SIRI desenmascarado). La proporción de pacientes que inician la terapia TARGA y desarrollan SIRI no se conoce, aunque se estima entre el 10% y el 50%, pudiendo aparecer meses o años después del inicio del TARGA. Se reserva el término uveítis de recuperación inmune (URI) a la inflamación ocular que aparece en el contexto de un SIRI. Recientemente se ha determinado que la incidencia de URI en pacientes SIDA con retinitis por CMV es del 37,7%, siendo la incidencia de SIRI mayor a menores niveles de CD4 al iniciar el tratamiento (162).

La gravedad de la inflamación se ha relacionado con el grado de recuperación inmunológica, la extensión de la retinitis (los pacientes con más del 39% de la retina afectada tienen más riesgo), la carga viral de antígeno de CMV intraocular y el tratamiento previo. El 66% de los pacientes con historia de retinitis por CMV y SIRI tenían HLA-A2, B44 y DR4, lo que sugiere una predisposición genética (150).

El espectro clínico de la URI por CMV va de una vitritis asintomática, pasando por una vitritis leve transitoria a una vitritis persistente con miodesopsias, pérdida de visión, edema macular cistoide y formación de membranas epirretinianas (163). Otras complicaciones más infrecuentes son neovascularización, edema de disco, vitreoretinopatía proliferativa, catarata y sinequias posteriores.

En los pacientes con terapia TARGA y retinitis por CMV previa con diagnóstico de URI debe excluirse la presencia de otras causas de panuveítis, como la sífilis o la retinitis herpética.

Diagnóstico

El diagnóstico es eminentemente clínico, en presencia de una retinitis necrotizante aguda compatible con el cuadro típico en un paciente con SIDA y cifras de CD4 inferiores a 50 células/mm³. Recientemente

se ha propuesto el empleo de retinografías para el telediagnóstico de retinitis por CMV en zonas en desarrollo, en las que la incidencia de VIH sobrepasa la capacidad de los oftalmólogos locales para realizar el screening (164).

El diagnóstico se puede confirmar por PCR en humor acuoso (HA), con una sensibilidad cercana al 100%. Las concentraciones de DNA de CMV en HA son 10 veces menores que en vítreo, y muestran relación con el área de retinitis activa (165).

Tratamiento

El tratamiento de la retinitis por CMV combina hoy en día la reconstitución del sistema inmune con la terapia TARGA con una terapia anti CMV. Dado que la retinitis por CMV asocia una alta mortalidad que desciende con la terapia anti CMV, todos los pacientes deben recibir, si es posible, medicación sistémica.

El tratamiento comprende dos fases, una fase de inducción de unas dos-tres semanas, en la que se administra fármaco a alta dosis y frecuencia para detener la replicación viral y una segunda fase de mantenimiento para suprimir la actividad viral el mayor tiempo posible. Existen en la actualidad varias opciones para el tratamiento, con fármacos intravenosos (ganciclovir, foscarnet y cidofovir), orales (ganciclovir y valganciclovir), intravítreos (ganciclovir, foscarnet, cidofovir y fomivirsen) e implantes intravítreos de ganciclovir. Ningún estudio ha demostrado superioridad entre las drogas de elección (166), por lo que la decisión para su uso depende de sus perfiles de seguridad y eficacia y otras consideraciones (tabla 4) (167). El valganciclovir es hoy en día el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes, por su posología cómoda, menor coste y reducida tasa de complicaciones. En inducción ha demostrado ser igual de eficaz que el ganciclovir intravenoso, con una detención de la progresión en más del 90% de los ojos y una respuesta clínica satisfactoria en el 72% de los pacientes, con mayor tiempo medio entre la administración del fármaco y la progresión (definida como avance centrifugo de los bordes de retinitis) que con ganciclovir intravenoso en inducción seguido de oral en mantenimiento (168). Además, el valganciclovir oral es igual de eficaz que el tratamiento intravenoso en prevenir y tratar la enfermedad por CMV no ocular, previniendo el desarrollo de enfermedad sistémica en el 83% de los pacientes y de retinitis contralateral en el 94%. Al tratamiento con valganciclovir oral se puede sumar un implante

TABLA 4. TRATAMIENTOS MÁS EMPLEADOS EN LA RETINITIS POR CMV

	Ganciclovir	Foscarnet	Cidofovir	Valganciclovir
Régimen de inducción	IV: 5 mg/kg/12h 2-3 sem	IV: 60 mg/kg TID 2-3 sem	IV: 5 mg/kg/sem 2 sem	PO: 900 mg/12h 3 sem
Régimen de mantenimiento	IV: 5 mg/kg/día	IV: 30-40 mg/kg TID	IV: 5 mg/kg/2 sem	PO: 900 mg/día
Efectos adversos principales	Supresión médula ósea	Nefrotoxicidad	Nefrotoxicidad y uveítis	Supresión médula ósea
Ventajas	Terapia sistémica	Terapia sistémica Actividad anti-VIH	Terapia sistémica Régimen IV más barato Buena posología No requiere catéter permanente	Terapia sistémica Posología (oral, baja frecuencia) No requiere catéter
Desventajas	Toxicidad hematológica	Nefrotoxicidad Infusiones prolongadas diarias	Nefrotoxicidad, requiere probenidic e hidratación	Toxicidad hematológica
IV: intravenoso; TID: tres veces al día; PO: vía oral.				

de Ganciclovir en aquellos casos con afectación de la zona posterior de la retina (definida como Zona 1, área de 1500 micras alrededor del nervio o 3.000 micras de la fovea) (169). Si el paciente presenta afectación periférica y aún no ha usado terapia TARGA el tratamiento en monoterapia con Valganciclovir oral está indicado. El implante de ganciclovir conlleva un coste quirúrgico y en complicaciones postquirúrgicas, siendo las tres más frecuentes la aparición de catarata, hemorragia vítrea y DR, pero mejora el pronóstico visual de los pacientes (170). Mientras se planifica la cirugía se pueden administrar inyecciones intravítreas de ganciclovir para alcanzar niveles intraoculares antivirales elevados y así prevenir la progresión de la enfermedad.

La progresión durante la inducción suele deberse a insuficiente concentración intraocular del fármaco, mientras que si ocurre durante la fase de mantenimiento solía atribuirse a resistencias. Sin embargo, la recaída de la retinitis a largo plazo no siempre indica tal cosa, habiéndose reducido la tasa de resistencias en la era TARGA al 9%, por lo que la pauta habitual hoy en día es repetir la fase de inducción en aquellos casos de reactivación de la retinitis por CMV, cuya incidencia ha disminuido a 0,1 casos por año (171). En aquellos casos con resistencia al ganciclovir o su prodroga valganciclovir se puede emplear la infusión intravenosa de foscarnet o cidofovir.

La mejoría del sistema inmune secundaria al TARGA permite retirar el tratamiento anti CMV sin que aparezca reactivación en la mayoría de los pacientes. Los criterios para retirar el tratamiento anti CMV no están del todo definidos, pero es conveniente una

elevación de los niveles de CD4 por encima de 150-200 células/mm³ durante al menos 3-6 meses, la inactividad de la retinitis y una bajada de los títulos de HIV de al menos 100 veces (es preferible que sea a niveles indetectables). Ante tal situación el tratamiento de mantenimiento se puede retirar sin empeorar el pronóstico de la retinitis (172). Se debe reiniciar la profilaxis en aquellos casos en que los CD4 bajen de 50-100 células/mm³, puesto que el riesgo de recurrencia en tales pacientes es cercano al 30%.

El tratamiento de la URI depende de la intensidad de la inflamación, siendo los corticoides el tratamiento de elección, eligiendo la vía de administración según la gravedad del caso. El empleo de corticoides intravítreos, o de implantes de liberación prolongada, es eficaz en formas graves o con mala respuesta a tratamientos menos agresivos (173), pero asocia complicaciones como catarata e hipertensión ocular, pudiendo causar también reactivación de la retinitis (167).

El tratamiento quirúrgico del DR asociado a la retinitis por CMV es complejo, por las grandes áreas de necrosis y la tracción vitreoretiniana que suele existir. Por ello, el procedimiento de elección solía ser la vitrectomía asociada a colocación de aceite de silicona. El pronóstico visual de esta cirugía es pobre, lo que sumado a la elevada tasa de redespandimiento tras retirar la silicona, que es hasta del 53% (174), ha llevado en la actualidad al empleo mayoritario de vitrectomía y tamponamiento con gas asociado o no a cerclaje escleral como primera aproximación quirúrgica del DR asociado a retinitis por CMV, especialmente en casos con enfermedad periférica en los que se puede asociar fotocoagulación láser (175).

BIBLIOGRAFÍA

1. Labetuelle M, Kucera P, Ugolini G, Lafay F, Frau E, Offret H, Flamand A. Neuronal propagation of HSV1 from the oral mucosa to the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41: 2600-2606.
2. Yamamoto Y, Hill JM. HSV-1 recovery from ocular tissues after viral inoculation into the superior cervical ganglion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27: 1447-1452.
3. Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, et al. Uveitis subtypes in a German interdisciplinary uveitis center: analysis of 1916 patients. *J Rheumatol* 2009; 36: 127-136.
4. Molina JJ, Quintana R. Características microbiológicas de los herpes virus. Epidemiología y etiopatogenia de la infección herpética del segmento anterior. En: Adán Civera A, Quintana R. *Enfermedad herpética Ocular*. Ed. Sociedad Española de Oftalmología. Madrid; 2009: pp 13-24.
5. Siverio CD Jr, Imai Y, Cunningham ET Jr. Diagnosis and management of herpetic anterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2002; 42: 43-8.
6. Japp A, SP Chee. Viral anterior uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22: 483-488.
7. De Groot-Mijnes JDF, de Visser L, Rothova A, Schuller M, van Loon AM, Weersink AJL. Rubella virus is associated with Fuchs heterochromic iridocyclitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 212-214.
8. Barequet IS, Li Q, Wang Y, O'Brien TP, Hooks JJ, Stark WJ. Herpes simplex virus DNA identification from aqueous fluid in Fuchs heterochromic iridocyclitis. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 672-673.
9. Yamamoto S, Pavan-Langston D, Tada R, et al. Possible role of herpes simplex virus in the origin of Posner-Schlossman syndrome. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 796-798.
10. Teoh SB, Thean L, Koay E. Cytomegalovirus in aetiology of Posner-Schlossman syndrome: evidence from quantitative polymerase chain reaction. *Eye* 2005; 19: 1338-1340.
11. Miserochi E, Waheed NK, Dios E, et al. Comparison of Rubella Virus- and Herpes Virus-Associated Anterior Uveitis. *Ophthalmology* 2011; 118: 1905-1910.
12. Rathinam SR, Namperumalsamy P (2007) Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol* 55: 173-183.
13. Liesegang TJ. Ocular herpes simplex infection: pathogenesis and current therapy. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1092-105.
14. Kaufman HE, Rayfield MA, Gebhardt BM. Herpes simplex viral infections. In: Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, eds. *The Cornea*, 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1998; p. 258.
15. Labetouelle M, Kucera P, Ugolini G et al. Neuronal propagation of HSV1 from the oral mucosa to the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2600-2606.
16. Van der Lelij A, Ooijman FM, Kijlstra A, et al. Anterior uveitis with sectoral iris atrophy in the absence of keratitis. A distinct clinical entity among herpetic eye diseases. *Ophthalmology* 2000; 107: 1164-1170.
17. Wilhelmus KR, Falcon MG, Jones BR. Herpetic iridocyclitis. *Int Ophthalmol* 1981; 4: 143-150.
18. Chee SP, Jap A. Presumed Fuchs heterochromic and Posner-Schlossman syndrome: comparison of cytomegalovirus positive and negative eyes. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146: 883-889.
19. Wensing B, Relvas LM, Caspers LE, Valentincic NV, Stunf S, de Groot-Mijnes JD, Rothova A. Comparison of Rubella Virus- and Herpes Virus-Associated Anterior Uveitis. *Ophthalmology* 2011; 118, 1905-1910.
20. Tugal-Tutkun I, Otuk-Yasar B, Altinkurt E. Clinical features and prognosis of herpetic anterior uveitis: a retrospective study of 111 cases. *Int Ophthalmol* 2010; 30: 559-565.
21. Yamamoto S, Pavan-Langston D, Kinoshita S. Detecting herpesvirus DNA in uveitis using the polymerase chain reaction. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 465-468.
22. Rothova A, de Boer JH, Ten Dam-van Loon NH, et al. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. *Ophthalmology* 2008; 115(2): 306-311.
23. Cunningham ET Jr. Diagnosing and treating herpetic anterior uveitis. *Ophthalmology* 2000; 107: 2129-2130.
24. Falcon MG, Williams HP. Herpes simplex kerato-uveitis and glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1978; 98: 101-104.
25. Herpetic Eye Disease Study Group (1998) Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med* 339: 300-306.
26. Chee SP, Jap A, 2010. Cytomegalovirus anterior uveitis: outcome of treatment. *Br. J. Ophthalmol.* 94 (12), 1648-1652.
27. Chee SP, Bacsal K, Jap A, et al., 2007. Corneal endotheliitis associated with evidence of cytomegalovirus infection. *Ophthalmology* 114, 798-803.
28. Daicker B. Cytomegalovirus panuveitis with infection of corneo-trabecular endothelium in AIDS. *Ophthalmologica* 1988; 197: 169-175.
29. Chee SP, Bacsal K, Jap A, Se-Thoe SY, Cheng CL, Tan BH. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 834-840.
30. Hwang YS, Shen CR, Chang SH, et al., 2011. The validity of clinical feature profiles for cytomegalovirus anterior segment infection. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol* 2011; 249 (1): 103-110.
31. Hwang YS, Lin KK, Lee JS, et al. Intravitreal loading injection of ganciclovir with or without adjunctive oral valganciclovir for cytomegalovirus anterior uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010; 248(2): 263-269.
32. Chee SP, Jap A. Cytomegalovirus anterior uveitis: outcome of treatment. *Br J Ophthalmol.* 2010; 94(12): 1648-1652.
33. Colin J, Hoh HB, Easty DL, et al., 1997. Ganciclovir ophthalmic gel in the treatment of herpes simplex keratitis. *Cornea* 1997; 16 (4): 393-399.
34. Jap AHE, Sivakumar M, Chee SP. Is Posner-Schlossman syndrome benign? *Ophthalmology* 2001; 108: 913-918.
35. Barequet IS, Li Q, Wang Y, et al. Herpes simplex virus DNA identification from aqueous fluid in Fuchs heterochromic iridocyclitis. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 672-673.

36. Quentin CD, Reiber H. Fuchs heterochromic cyclitis: rubella virus antibodies and genome in aqueous humor. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 46-54.
37. Siemerink MJ, Sijssens KM, De Groot JD, De Boer JH. Rubella virus associated uveitis in a non-vaccinated child. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 899-900.
38. Tugal-Tutkun I, Guney E, Kamaci F, Corum I. A cross-section alamd longitudinal study of Fuchs uveitis in turkish patients. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 510-515.
39. Guex-Crosier Y, Rochat C, Herbort CP. Necrotizing herpetic retinopathies. A spectrum of herpes virus-induced diseases determined by the immune state of the host. *Ocul Immunol Inflamm.*1997; 5: 259-65.
40. Austin RB. Progressive outer retinal necrosis syndrome: a comprehensive review of its clinical presentation, relationship to immune system status, and management. *Clin Eye Vis Care* 2000; 12:119-29.
41. Holland GN, Cornell PJ, Park MS. An asssotiation between acute retinal necrosis and HLA-DQw7 and phenotype Bw62, Dr4. *Am J Ophthalmoll* 1989; 108: 370-4.
42. Brydak-Godowska J, Szczepanik S, Ciszek M, Biaslas D, Grzeszczyk M, Strzelecki D, Kecik D. Bilateral acute retinal necrosis associated with neuroinfection patient after renal transplantation. *Med Sci Monit* 2011; 17: 99-102.
43. Vrabec TR. Posterior segment manifestations of HIV/AIDS. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 131-57.
44. Gharai S, Venkatesh P, Garg S, Sharma SK, Gharai PG, Vohra R. Isolated unilateral acute retinal necrosis syndrome as the initial manifestation of HIV infection. *AIDS Read* 2009; 19: 241-4.
45. Adán Civera A. Retinitis necrotizante herpética. En: Adán Civera A, Quintana Conte R. *Enfermedad ocular herpética*. Sociedad Española de Oftalmología 2009; 133-48.
46. Cordero-Coma M, Anzaar F, Yilmaz T, Foster CS. Herpetic retinitis. *Herpes* 2007; 14: 4-10.
47. Uryuyama A, Yamada N, Sasaki T et al. Unilateral acute uveitis with retinal periarteritis and detachment. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1971; 25: 607-15.
48. Young NJ, Bird AC. Bilateral acute retinal necrosis. *Br J Ophthalmol* 1978; 62: 581-90.
49. Culbertson WW, Blumenkranz MS, Haines H et al. The acute retinal necrosis syndrome. Part 2. Histopathology and etiology. *Ophthalmology* 1982; 89: 1317-25.
50. Rautenberg P, Grancicova L, Hillenkamp J, Nölle B, Roieder JB, Fickenscher H. Acute retinal necrosis from the virologist's perspective. *Ophthalmologie* 2009; 106: 1065-73.
51. Zamir E, Franzco M. Herpetic Posterior Uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2005; 45: 89-97.
52. Morel C, Roman S, Scheer S, et al. Nécrose rétinienne aigue: presentation clinique, modalités de prise en charge et pronostic á partir d'une série de 22 patients. *J Fr Ophtalmol* 2004; 27: 7-13.
53. Thi ha Chau Tran, Dinu Stanescu, Laure Casper-Veluet all. Clinical characteristics of acute VHS-2 retinal necrosis. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 872-878.
54. Lynn WA, Lightman S. The eye in systemic infection. *Lancet.* 2004; 364: 1439-50.
55. Kawaguchi T, Spencer DB, Mochizuki M. Therapy for acute retinal necrosis. *Semin Ophthalmol.* 2008; 23: 285-90.
56. Muthiah MN, Michaelides M, Chid C et al. Acute retinal necrosis: a national population based study to asses the incidence, methods of diagnosis, treatment strategies and ouotcomes in the United Kingdom. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1452-5.
57. Chang S, Young LH. Acute Retinal Necrosis. An overview. *Int Ophthalmol Clin.* 2007; 47: 145-54.
58. Van Helder RN, Willing JL, Holland GN, et al. Herpes simplex type 2 as a cause of acute retinal necrosis syndrome in young patients. *Ophthalmology* 2002; 108: 869-76.
59. Mora P, Guex-Crosier Y, Kamberi E, Orsoni JG. Acute retinal necrosis in primary herpes simplex virus type I infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 163-4.
60. Lee WH, Charles SJ. Acute retinal necrosis following chickenpox in a healthy 4 year old patient. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 667-8.
61. Bolívar G, Gorroño MB, Paz J, Pareja J. Acute retinal necrosis syndrome following chickenpox. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007; 82: 579-81.
62. Tajunisah I, Reddy SC. Acute retinal necrosis complicating chickenpox in a healthy adult -a case report and review of literature. *Compr Ther* 2007; 33: 25-31.
63. Díaz de Durana Santa Coloma E, Vazquez Ruchada E, Salazar Díez JL, López Garrido JA. Necrosis retina-na aguda por herpes simple tipo 1 dos años después de meningoencefalítis presuntamente herpética. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004; 79: 33-36.
64. Sugitani K, Hirano Y, Yasukawa T, Yoshida M, Ogura Y. Unilateral Acute Retinal Necrosis 2 Months After Herpes Simplex Encephalitis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010; 9: 1-5.
65. Vandercam T, Hintzen RQ, de Boer JH, Van der Lelij A. Herpetic encephalitis is a risk factor for acute retinal necrosis. *Neurology* 2008; 71: 1268-74.
66. Klein A, Lefebvre P. Three consecutive episodes of acute retinal necrosis due to herpes simplex-1 over twelve years following herpetic encephalitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2007; 15: 411-3.
67. Charkoudian LD, Kaiser GM, Steinmetz RL, Srivastava SK. Acute retinal necrosis after herpes zoster vaccination. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 1495-7.
68. Saatci AO, Ayhan Z, Arikani G, Sayiner A, Ada E. Unilateral acute retinal necrosis in a multiple sclerosis patient treated with high-dose systemic steroids. *Int Ophthalmol* 2010; 30: 629-32.
69. Toh T, Borthwick JH. Acute retinal necrosis post intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006; 34: 380-2.
70. Shah AM, Oster SF, Freeman WR. Viral retinitis after intravitreal triamcinolone injection in patients with predisposing medical comorbidities. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 433-40.
71. Ramaiya KJ, Rao PK. Herpetic necrotizing retinitis following flucinolone acetonide intravitreal implant. *Ocul Immunol Inflamm* 2011; 19: 72-4.
72. Chiquet C, Thuret G, Poitevin-Later F, et al. Herpes simplex virus acute retinal necrosis during pregnancy. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13: 662.

73. Foster CS, Vitale A. Uveitis diagnosis and therapy. Instruction course annual meeting AAO. 2006.
74. Palay DA, Sternberg P, David J, et al. Decrease in the risk of bilateral acute retinal necrosis by acyclovir therapy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 250-255.
75. Tran TH, Bodaghi B, Rozenberg F, Cassoux N, Fardeau C, LeHoang P. Viral cause and management of necrotizing herpetic retinopathies. *J Fr Ophthalmol* 2004; 27: 223-36.
76. Walters G, James TE. Viral causes of the acute retinal necrosis syndrome. *Current Opinion in Ophthalmology* 2001; 12: 191-5.
77. Kezuka T, Atherton SS. Acute retinal necrosis. *Chem Immunol Allergy* 2007; 92: 244-53.
78. Okunuki Y, Usui Y, Kezuka T, Takeuchi M, Goto H. Four cases of bilateral acute retinal necrosis with a long interval after the initial onset. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1251-4.
79. Margolis r, Brasil OF, Lowder CY, Smith SD, Moshfeghi DM, Sears JE, Kaiser PK. Multifocal posterior necrotizing retinitis. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 1003-8.
80. Jalali S, Kolari RS. Severe hemorrhagic retinopathy as initial manifestation of acute retinal necrosis caused by herpes simplex virus. *Indin J ophthalmol* 2007; 55: 308-10.
81. Wang CL. Retinal eovascularization associated with acute retinal necrosis. *Retina* 1983; 3: 249-52.
82. Witmer MT, Pavan PR, Fouraker BD, Levy-Clarke GA. Acute retinal necrosis associated optic neuropathy. *Acta Ophthalmol* 2011; 89: 599-607.
83. Holland GN and the Executive Committee of the American Uveitis Society. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 250-6.
84. Holland GN. Standar diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 663-7.
85. Gargiulo F, de Francesco MA, Nascimbeni G, Turano R, Perandin F, Gandolfo E, Manca N. Polymerase chain reaction as a rapid diagnostic tool for therapy of acute necrosis syndrome. *J Med Virol* 2003; 69: 397-400.
86. Tran TH, Rozenberg F, assoux N, Rao NA, LeHoang P, Bodaghi B. Polymerase chain reaction analysis of aqueous humor samples in necrotizing retinitis, *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 79-83.
87. Chan CC, Shen D, Tuo J. Polymerase chain reaction in the diagnosis of uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2005; 45: 41-55.
88. Arimura E, Deai T, Maruyama M. Herpes simplex virus-2 quantificatin by real-time polymerase chain reaction in acute retinal necrosis. *Jpn J Ophthalmol* 2005; 49: 64-5.
89. Sugita S, Shimizu N, Watanabe K, Mizukami M, Morio T, Sugamoto Y, Mochizuki M. Use of multiplex PCR and real-time PCR to detect herpes virus genome in ocular fluids of patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 928-32.
90. Cottet L, Kaiser L, Hirsch HH, Baglivo E. HSV2 acute retinal necrosis: diagnosis and monitoring with quantitative polymerase chain reaction. *Int Ophthalmol* 2009; 29: 199-201.
91. Balansard B, Bodaghi B, Cassoux N, Fardeau C, Romand S, Rozenberg F, Rao NA, LeHoang P. Necrotizing retinopathies simulating acute retinal necrosis syndrome. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 96-101.
92. Zambon F, Silva FL, Cavalcante AF, Nakashima Y, Hella J Jr. Syphilitic retinitis and panuveitis simulating acute retinal necrosis: case report. *Arq Bras Oftalmol* 2010; 73: 288-90.
93. Shenoy R, Al Burwani B. Necrotizing retinopathy simulating acute retinal necrosis causing rhegmatogenous retinal detachment in sarcoidosis: a case report. *Eur J Ophthalmol*. 2010 Jan-Feb; 20(1): 218-20.
94. Pleyer U, Metzner S, Hofmann J. Diagnostics and differential diagnosis of acuteretinal necrosis. *Ophthalmologe* 2009; 106: 1074-82.
95. López Abad C, Benítez del Castillo Sánchez JM, Genol Saavedra I. Uveítis herpéticas: uveítis anterior herpética, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana externa progresiva. En: Díaz Valle D, Méndez Fernández R, Benítez del Castillo Sánchez JM. Actualización en el tratamiento de las uveítis. Sociedad Española de Oftalmología 2007; 169-79.
96. Emerson G, Smith JR, et al. Primary Tratment of Acute Retinal Necrosis with oral antiviral therapy. *Ophthalmology* 2006; 113: 2259-61.
97. Blumenkranz MS, Culbertson WW. Treatment of acute retinal necrosis syndrome with intravenous acyclovir. *Ophthalmolgy* 1986; 93: 296-300.
98. Chen S, Weinberg G. Acute retinal necrosis syndrome in a child. *The pediatric infectious disease journal*. 2002; 21: 78-80.
99. Palay DA, Sternberg P, David J, et al. Decrease in the risk of bilateral acute retinal necrosis by acyclovir therapy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 250-5.
100. Aizman A, Johnson MW, Elnor SG. Treatment of acute retinal necrosis syndrome with oral antiviral medications *Ophthalmology* 2007; 114: 307-12.
101. Huynh TH, Johnson MW, Comer GM, Fish DN. Vitreous penetration of orally administered valaciclovir. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 682-6.
102. Aslanides IM, De Souza S, Wong D, et al. Oral valaciclovir in the treatment of acute retinal necrosis syndrome. *Retina* 2002; 22: 352-4.
103. Guex-Crosier Y, Meylan PR. High dosage oral valaciclovir as an alternative treatment of varicela zoster acute retinal necrosis (ARN) síndrome. *Eye* 2006; 20: 247.
104. Chong DY, Johnson MW, Huynh TH, Hall EF, Comer GM, Fish DN. Vitreous penetration of orally administered famciclovir. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148: 38-42.
105. Suarez Figueroa M, Garabito I, Gutierrez C, et al. Famciclovir for the treatment of acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 1997, 123: 255-256.
106. Aizman A. Treatment of acute retinal necrosis syndrome. *Drugs of today* 2006; 42: 545-51.
107. Vij O, Bornfeld N, Roggendorf M, Fiedler M, Schilling H. Brivudine as an alternative systemic therapy to aciclovir and ganciclovir in acute retinal necrosis syndrome due to varicella-zoster virus. *Klin Monbl Augenheilkd* 2003; 220: 710-5.
108. Savant V, Saeed T, Murray P. Oral valganciclovir treatment of varicella zoster retinitis acute retinal necrosis. *Eye* 2004; 18: 544-5.

109. Khurana RN, Charonis A, Samuel MA, Gupta A, Tawansy K. Intravenous foscarnet in the management of acyclovir-resistant herpes simplex virus type 2 in acute retinal necrosis in children. *Med Sci Monit* 2005; 11: 75-8.
110. King J, Chung M, DiLoreto DA Jr. A 9 year-old girl with herpes simplex virus type 2 acute retinal necrosis treated with intravitreal foscarnet. *Ocul Immunol Inflamm* 2007; 15: 395-8.
111. Kevin KM, Luu BS, Ingrid U, et al. Intravitreal antiviral injections as Adjunctive Therapy in the management of immunocompetent patients with necrotizing herpetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 811-3.
112. Wong R, Paveiso CE, Laidlaw DAH, et al. Acute retinal necrosis: the effects of intravitreal foscarnet and virus type on outcome. *Ophthalmol*. 2010; 117: 556-60.
113. Patrick MK Tam PMK, Hooper CY, Lightman S. Antiviral selection in the management of acute retinal necrosis. *Clinical Ophthalmology* 2010; 4: 11-20.
114. Lau CH, Missotten T, Salzman J, Lightman SL. Acute retinal necrosis. Features, management and outcomes. *Ophthalmology* 2007; 114: 756-62.
115. Kawaguchi T, Spencer DB, Mochizuki M. Therapy for acute retinal necrosis. *Semin Ophthalmol* 2008; 23: 285-90.
116. Kishore K, Jain S, Zarbin MA. Intravitreal ganciclovir and dexamethasone as adjunctive therapy in the management of acute retinal necrosis caused by varicella zoster virus. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011; 42: 87-90.
117. Stemberg P, Han DP, Yeo JH, et al. Laser photocoagulation to prevent retinal detachment in acute retinal necrosis. *Ophthalmology* 1988; 95: 1389-93.
118. Park JJ, Pavesio C. Prophylactic laser photocoagulation for acute retinal necrosis. Does it raise more questions than answers? *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1161-2.
119. Kanoff J, Sobrin L. New diagnosis and treatment paradigms in acute retinal necrosis. *Int Ophthalmol Clin* 2011; 51: 25-31.
120. Hillenkamp J, Nölle B, Bruns C, Rautenberg P, Fickenscher H, Roider J. Acute retinal necrosis: clinical features, early vitrectomy, and outcomes. *Ophthalmology* 2009; 116: 1971-5.
121. Becker N, Ozdal P, Batman C. Prophylactic vitrectomy in acute retinal necrosis syndrome. *Eye* 2007; 21: 104-6.
122. Ishida T, Sugamoto Y, Sugita S, Mochizuki M. Prophylactic vitrectomy for acute retinal necrosis. *Jpn J Ophthalmol* 2009; 53: 486-9.
123. Hillenkamp J, Nölle B, Bruns C, et al. Acute retinal necrosis: clinical features, early vitrectomy, and outcomes. *Ophthalmol* 2009; 116: 1971-5.
124. Watanabe T, Miki D, Okada AA, Hirakata A. Treatment results for acute retinal necrosis. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2011; 115: 7-12.
125. Matsuo T. Vitrectomy and silicon oil tamponade as an initial surgery for retinal detachment after acute retinal necrosis syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 2005; 13: 91-5.
126. Díaz Llopis M. Enfermedades virales. Alio J, Carreras B, Ruiz JM. *Inflamaciones oculares*. Barcelona. Edika Med 1995; 293-304.
127. Foster DJ, Dugel PU, Frangieh GT. Rapidly progressive outer necrosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 341-8.
128. Engstrom RE, Holland GN, Margolis TP. The progressive outer retinal necrosis syndrome. A variant of varicella zoster retinitis in patients with AIDS. *Ophthalmology* 1994; 101: 1488-502.
129. Moorthy R, Weinberg DV, Teich SA. Management of herpes zoster retinitis in AIDS. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 189-94.
130. Austin RB. Progressive outer retinal necrosis syndrome: a comprehensive review of its clinical presentation, relationship to immune system status, and management. *Clin Eye Vis Care* 2000; 12: 119-29.
131. Chung H, Kim K, Young S, Hee Yoon Y. Retinal complications in patient with solid organ or bone marrow transplantations. *Transplantation* 2007; 83: 694-699.
132. Kalpoe JS, Van Dehn CE, Bollemeijer JG. Varicella zoster virus related after progressive outer retinal necrosis after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 467-9.
133. Foster RE, Petersen MR, Neuss MN, Osher RH. Progressive outer retinal necrosis syndrome in a lymphoma patient with good visual outcome. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 117-20.
134. Bryan RG, Myers FL. Progressive outer retinal necrosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1249.
135. Shinoda K, Inoue M, Ishida S, Kawashima S, Wabayashi T, Suzuki S, Katsura H. Progressive outer retinal necrosis in a patient with nephritic syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers* 2001; 32: 67-72.
136. Carrillo-Pacheco S, Vázquez-Marouschek MC, López-Chec F, Sánchez-Román J. Progressive outer external necrosis in an immunocompetent patient. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 506-8.
137. Benz MS, Glaser JS, Davis JL. Progressive outer external necrosis in immunocompetent patients treated initially for optic neuropathy with systemic corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 551-3.
138. Kashiwase M, Sata T, Yamauchi Y, et al. Progressive outer retinal necrosis caused by herpes simplex virus type 1 in a patient with AIDS. *Ophthalmology* 2000; 107: 790-4.
139. Ciulla TA, Rutledge BK, Morley MG, Duker JS. The progressive outer retinal necrosis syndrome: successful treatment with combination antiviral therapy. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998; 29: 198-206.
140. Yin Ph, Kurup SK, Fisscher SH, et al. Progressive outer retinal necrosis in the era of highly active antiretroviral therapy: Successful management with intravitreal injections and monitoring with quantitative PCR. *J Clin Virol* 2007; 38: 254-9.
141. Woo SJ, Yu HG, Chung H. A case of atypical progressive outer retinal necrosis after highly active antiretroviral therapy. *Korean Ophthalmol* 2004; 18: 65-9.
142. Ramsey A, Young S, Lightman S. Failure of antiretroviral therapy to control varicella zoster retinitis. *Clin Exp Ophthalmol* 2001; 29: 433-4.
143. Pérez Blázquez E, Traspas R, Méndez Marín I, Montero M. Intravitreal ganciclovir treatment in progressive outer retinal necrosis. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 418-21.

144. Jabs DA. Ocular manifestations of HIV infection. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1995; 93: 623-683.
145. Wiegand TW, Young LHY. Cytomegalovirus retinitis. *Int Ophthalmol Clin* 2006; 46: 91-110.
146. Gallant JE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Chaisson RE. Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *J Infect Dis* 1992; 166: 1223-1227.
147. Hoover DR, Peng Y, Saah A, Semba R, Detels RR, Rinaldo CR Jr, Phair JP. Occurrence of cytomegalovirus retinitis after human immunodeficiency virus immunosuppression. *Arch Ophthalmol* 1996; 114(7): 821-827.
148. Sugar EA, Jabs DA, Ahuja A, Thorne JE, Danis RP, Meinert CL. Incidence of Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Am J Ophthalmol*. 2012 Feb 4. [Epubahead of print].
149. Sezgin E, Jabs DA, Hendrickson SL, Van Natta M, Zdanov A, Lewis RA, Smith MW, Troyer JL, O'Brien SJ; SOCA Research Group. Effect of host genetics on the development of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *J Infect Dis* 2010; 202: 606-613.
150. Téllez Molina MJ, Méndez Fernández R. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y uveítis. En: Díaz Valle D, Méndez Fernández R, Benítez del Castillo JM. Actualización en el tratamiento de la uveítis. Sociedad Española de Oftalmología, Madrid. 2007. Pág.: 211-216.
151. Bodaghi B, Slobbe-van Drunen ME, Topilko A, Perret E, Vossen RC, van Dam-Mieras MC, Zipeto D, Virelizier JL, LeHoang P, Bruggeman CA, Michelson S. Entry of human cytomegalovirus into retinal pigment epithelial and endothelial cells by endocytosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2598-2607.
152. Scholz M, Doerr HW, Cinatl J. Human cytomegalovirus retinitis: pathogenicity, immune evasion and persistence. *Trends Microbiol*. 2003; 11: 171-178.
153. Wei LL, Park SS, Skiest DJ. Prevalence of visual symptoms among patients with newly diagnosed cytomegalovirus retinitis. *Retina* 2002; 22: 278-282.
154. Hodge WG, Boivin JF, Shapiro SH, Lalonde RG, Shah KC, Murphy BD, Dionne MA, Goela A. Clinical risk factors for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Ophthalmology* 2004; 111: 1326-1333.
155. Thorne JE, Van Natta ML, Jabs DA, Duncan JL, Srivastava SK; Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. Visual field loss in patients with cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2011; 118: 895-901.
156. Spaide RF, Vitale AT, Toth IR, Oliver JM. Frosted branch angiitis associated with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 522-528.
157. Mansour AM. Cytomegalovirus optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* 1997; 8: 55-58.
158. Gross JG, Bozzette SA, Mathews WC, Spector SA, Abramson IS, McCutchan JA, Mendez T, Munguia D, Freeman WR. Longitudinal study of cytomegalovirus retinitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology*.1990; 97: 681-686.
159. Studies of Ocular Complications of AIDS (SOCA) Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). Foscarnet-ganciclovir cytomegalovirus trial. 5. Clinical features of cytomegalovirus retinitis at diagnosis. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 141-157.
160. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, Lyon A, Srivastava S, Gangaputra S; Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. *Ophthalmology* 2010; 117: 2152-2161.
161. Wren SM, Fielder AR, Bethell D, Lyall EG, Tudor-Williams G, Cocker KD, Mitchell SM. Cytomegalovirus retinitis in infancy. *Eye* 2004; 18: 389-392.
162. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M; IeDEA Southern and Central Africa. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 251-261.
163. Kempen JH, Min YI, Freeman WR, Holland GN, Friedberg DN, Dieterich DT, Jabs DA; Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. Risk of immunity recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 684-694.
164. Ausayakhun S, Skalet AH, Jirawison C, Ausayakhun S, Keenan JD, Khouri C, Nguyen K, Kalyani PS, Heiden D, Holland GN, Margolis TP. Accuracy and reliability of telemedicine for diagnosis of cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 1053-1058.
165. Smith IL, Macdonald JC, Freeman WR, Shapiro AM, Spector SA. Cytomegalovirus (CMV) retinitis activity is accurately reflected by the presence and level of CMV DNA in aqueous humor and vitreous. *J Infect Dis* 1999; 179: 1249-1253.
166. Jacobson MA. Drug therapy: treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997; 337: 105-114.
167. Stewart MW. Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 285-299.
168. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, Wolitz RA, Macey K, Georgiou P, Robinson CA, Stempien MJ; Valganciclovir Study Group. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1119-1126.
169. Holland GN, Buhles WC Jr, Mastre B, Kaplan HJ. A controlled retrospective study of ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinopathy. Use of a standardized system for the assessment of disease outcome. UCLA CMV Retinopathy Study Group. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1759-1766.
170. Oktavec KC, Nolan K, Brown DM, Dunn JP, Livingston AG, Thorne JE. Clinical outcomes in patients with cytomegalovirus retinitis treated with ganciclovir implant. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 728-733.
171. Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, Weinberg DV, Meredith TA, Kuppermann BD, Sepkowitz K, Li HK; Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 2. Second eye involvement and retinal detachment. *Ophthalmology* 2004; 111: 2232-2239.

172. Holbrook JT, Colvin R, van Natta ML, Thorne JE, Bardsley M, Jabs DA; Studies of Ocular Complications of AIDS (SOCA) Research Group. Evaluation of the United States public health service guidelines for discontinuation of anticytomegalovirus therapy after immune recovery in patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 628-637.
173. Morrison VL, Kozak I, LaBree LD, Azen SP, Kayicioglu OO, Freeman WR. Intravitreal triamcinolone acetate for the treatment of immune recovery uveitis macular edema. *Ophthalmology* 2007;114: 334-339.
174. Morrison VL, Labree LD, Azen SP, Goldberg DE, Freeman WR. Results of silicone oil removal in patients with cytomegalovirus retinitis related retinal detachments. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 786-793.
175. Canzano JC, Morse LS, Wendel RT. Surgical repair of cytomegalovirus-related retinal detachment without silicone oil in patients with AIDS. *Retina* 1999; 19: 274-280.

Capítulo 6

ENDOFTALMITIS ENDÓGENAS FÚNGICAS Y BACTERIANAS

Laura Pelegrín, Carlos Cervera, Marina Mesquida

INTRODUCCIÓN

La endoftalmitis endógena puede ser causada por microorganismos bacterianos o fúngicos que afectan al ojo a través de metástasis hematógenas que provienen de los focos donde está la infección de origen y puede implicar tanto al segmento anterior como al posterior (1). La endoftalmitis endógena representa de un 2% a un 17% de los casos de enfermedades infecciosas (2-4) y suele afectar a pacientes con enfermedades debilitantes (5,6) aunque también puede ocurrir en pacientes aparentemente sanos (7,8). Esto contribuye a que a veces sea una entidad infradiagnosticada o diagnosticada tardíamente, por lo que siempre se debe incluir en el diagnóstico diferencial de las inflamaciones oculares de origen infeccioso. La endoftalmitis endógena es una enfermedad ocular grave con resultados visuales potencialmente devastadores por lo que la necesidad de un diagnóstico y tratamiento rápidos son cruciales para poder obtener una buena rehabilitación visual. No disponemos de pautas de actuación estandarizadas para el diagnóstico y tratamiento de este proceso debido a su baja incidencia y a la ausencia de ensayos clínicos concluyentes.

A continuación se exponen las características más relevantes de las endoftalmitis endógenas fúngicas y bacterianas.

ENDOFTALMITIS ENDÓGENAS FÚNGICAS (EEF)

Las endoftalmitis endógenas por hongos siguen siendo una causa poco frecuente pero grave de enfermedad inflamatoria ocular. La mayoría de pacientes con EEF presentan uno o varios factores sistémicos predisponentes, incluyendo factores de riesgo tales como la hospitalización reciente, diabetes mellitus,

enfermedad hepática, insuficiencia renal, cáncer, intervenciones quirúrgicas, trasplante de órganos, infección por VIH, los adictos a drogas por vía intravenosa, alimentación vía parenteral y terapia con inmunosupresores (5,6). La manifestación clínica de las EEF, que alcanza el globo ocular por vía hematógena, puede afectar sólo a la coroides y la retina (como en los casos localizados de coriorretinitis), puede afectar a la cámara vítrea o anterior (endoftalmitis fúngica), o puede involucrar a todos los tejidos oculares (panoftalmitis). Una gran variedad de hongos han sido descritos como causantes de la infección endógena intraocular, pero el más comúnmente aislado es *Candida albicans*, seguido de *Aspergillus* spp. según las series publicadas (5). Diferentes patologías oculares inflamatorias y neoplásicas pueden simular una endoftalmitis endógena por hongos además de la endoftalmitis endógena bacteriana (tabla 1). En algunos casos, la diferenciación es relativamente sencilla, en otros, puede ser difícil. En la mayoría de estas patologías, una historia clínica detallada, un examen cuidadoso y estudios de laboratorio apropiados darán lugar a un diagnóstico correcto.

En este capítulo se revisarán los factores predisponentes, signos y síntomas de las EEF, diagnóstico, tratamiento y complicaciones. *Candida* es de lejos la causa más común de EEF, seguido por *Aspergillus*, por lo tanto, el capítulo se centrará en estos organismos.

Endoftalmitis por *Candida*

Candida albicans forma parte de la flora saprófita normal del tracto gastrointestinal y las membranas mucosas, incluyendo la boca y la vagina (9). La inmunosupresión y otros factores debilitantes pueden permitir que *Candida* se vuelva un agente patógeno.

TABLA 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENDOFTALMITIS ENDÓGENA

Causa infecciosa	Causa no infecciosa
Toxoplasmosis	Pars planitis
Tuberculosis	Sarcoidosis
Sífilis	Oftalmía simpática
Enfermedad de Lyme	Coroiditis serpiginosa
Toxocariasis	Síndrome de efusión uveal
Endoftalmitis aguda postquirúrgica	Enfermedad de Behçet
	Amiloidosis
	Linfoma ocular
	Retinoblastoma
	Epiteliopatía placoide posterior aguda
	Enfermedad Harada
	Escleritis posterior

Candida albicans es la especie más frecuente causante de EEF, pero otras especies como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* y *C. dubliniensis* también han sido aisladas. La endoftalmitis endógena por *Candida* por lo general, es el resultado de una candidemia transitoria y puede producirse por varias causas, siendo más frecuente en pacientes adictos a drogas por vía intravenosa (5, 10-13) y en aquellos portadores de vías de acceso venoso. En los adictos a drogas por vía parenteral, una forma frecuente de infección se producía años atrás, a raíz de una contaminación en el momento de la inyección (14) a través del jugo de limón que se utilizaba para disolver la heroína marrón (13). Estos pacientes pueden desarrollar un síndrome de candidiasis distintivo que incluye foliculitis en la piel y en el cuero cabelludo, osteomielitis y costochondritis (15) (fig. 1). Los brotes esporádicos de estos casos fueron publicados en la década de 1980, pero ahora son mucho menos frecuentes, posiblemente en respuesta a la mejora de los hábitos de los usuarios de drogas por vía parenteral a raíz de la infección por VIH y la hepatitis. El uso de vías endovenosas utilizadas durante largos periodos de tiempo para la administración parenteral de alimentación y medicamentos (a menudo después de cirugía abdominal) puede provocar candidiasis cutáneas y la consecuente infección por el sitio de entrada del catéter. El crecimiento de la *Candida* también es promovido por la administración de antibióticos de amplio espectro de duración prolongada. Otros factores importantes que predisponen son la diabetes y el uso de corticoste-



Fig. 1: Paciente ADVP que desarrolló un síndrome de candidiasis distintivo que incluye foliculitis en la piel y en el cuero cabelludo y costochondritis (por cortesía del Dr. JM Miro del servicio de enfermedades infecciosas del Hospital Clinic de Barcelona).

roides. En casos raros, la endoftalmitis endógena por *Candida* puede darse en personas sanas sin factores predisponentes (7,16).

Clinica de la endoftalmitis endógena por *Cándida*

Candida generalmente causa inflamación en la coroides, la retina, vítreo y en ocasiones la úvea anterior. La endoftalmitis endógena por *Candida* se caracteriza por la presencia de panuveítis con un curso crónico progresivo con condensaciones vítreas llamadas «puffballs» que a menudo están encadenadas entre ellas como con hilos, de modo que se produce la aparición de la llamada «cadena de perlas» (fig. 2). También se pueden observar abscesos (fig. 3) y coriorretinitis con lesiones por lo general redondas y bien circunscritas, múltiples y de aspecto blanco cremoso (fig. 4). Las lesiones del segmento posterior son causadas principalmente por invasión a través de la coriocapilar, cruzando el epitelio pigmentario y afectando así a la retina, aunque la invasión de *Candida* a nivel intraocular también puede realizarse a través de los vasos retinianos. El organismo puede entonces pasar de la retina a la cavidad vítrea. La inflamación que se ve varía, no sólo en su intensidad, sino también en la distribución dentro del ojo. Así, en algunos casos la enfermedad es más o menos circunscrita a las estructuras de la retina mientras que en otros predomina el elemento vítreo. Los síntomas son producidos por la inflamación de las diferentes estructuras. Una lesión de la retina si se centra en la mácula puede resultar en disminución de la visión,



Fig. 2: Paciente con endoftalmitis endógena por *Candida* con presencia de condensaciones vítreas llamadas «puffballs» que están encadenadas entre ellas como con hilos, de modo que se produce la aparición de la llamada «cadena de perlas».

la inflamación vítrea y de la cámara anterior pueden causar visión borrosa y en ocasiones dolor. En casos muy graves, podemos observar hipopion, escleritis, perivasculitis, y neuritis óptica.

Endoftalmitis por *Aspergillus*

Las especies de *Aspergillus* son hongos filamentosos saprófitos que normalmente crecen en el suelo, en el heno almacenado y en la vegetación en descomposición. Las conidias (esporas) pueden transportarse por el aire y pueden entrar en los alveolos pulmonares y los senos paranasales. A pesar que la exposición a la infección por *Aspergillus* es universal, en los seres humanos es poco común la infección con manifes-



Fig. 3: Paciente con endoftalmitis endógena por *Candida* con presencia de absceso vítreo.

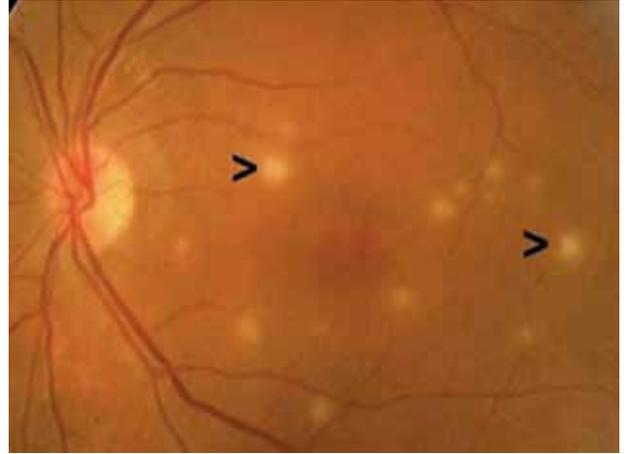


Fig. 4: Lesiones de coriorretinitis en paciente con endoftalmitis endógena por *Cándida* de morfología redondeada y bien circunscritas, múltiples y de aspecto blanco cremoso.

taciones clínicas. El patógeno más común es *Aspergillus fumigatus*, tal vez porque sus conidias son más pequeñas y facilitan el transporte a los alveolos, pero *A. flavus*, *A. Terreus*, *A. niger* y *A. nidulans*, también se han descrito como causantes de enfermedad (17). La endoftalmitis endógena por *Aspergillus* es una infección poco común pero devastadora, por lo general asociada a aspergilosis diseminada o a condiciones debilitantes sistémicas como neoplasias, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma, antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) y pacientes tratados con corticoides sistémicos o locales a través de las vías aéreas de forma crónica. En ausencia de la localización de los síntomas sistémicos en pacientes con endoftalmitis endógena por *Aspergillus*, el rendimiento diagnóstico de los hemocultivos, los estudios radiográficos pulmonares, y el ecocardiograma es bajo. Incluso en pacientes que están inmunosuprimidos con aspergilosis diseminada, los hemocultivos son casi siempre negativos (18).

Clínica de la endoftalmitis endógena por *Aspergillus*

La presentación clínica de la endoftalmitis endógena por *Aspergillus*, independientemente de la predisposición o de las condiciones sistémicas asociadas, es característica y permite hacer un diagnóstico presuntivo. De forma aguda, los pacientes presentan una aparición rápida de dolor y una pérdida visual grave. La afectación ocular suele empezar como un infiltrado macular amarillento y

confluyente de bordes indefinidos (19) que afecta a la coroides y al espacio subretiniano, que también puede aparecer en la periferia (fig. 5). La aparición de un exudado inflamatorio puede observarse a nivel subhialoideo y en el espacio subretiniano creando una imagen de pseudohipopión. A pesar de que estos signos no son específicos, son lo suficientemente frecuentes como para sugerir una endoftalmitis endógena por *Aspergillus* (20). La gravedad de la afectación de la retina puede variar desde infiltrados subretinianos o subhialoideos, oclusión vascular, hemorragias e incluso necrosis del espesor total de la retina (21).

La lesión corioidea inicial por *Aspergillus* aparece después de que el inóculo se disemine por vía hematogénica para involucrar a la retina suprayacente con formación progresiva de un absceso. Finalmente, el humor vítreo es invadido, y, en último lugar, el segmento anterior puede verse involucrado (fig. 6) (21). El resultado visual de estos pacientes en general es fulminante y está influenciado principalmente por la propensión de *Aspergillus* a afectar la coroides de la zona macular. Más raramente, algunos pacientes recuperan una excelente agudeza visual porque las lesiones iniciales son temporales a la fovea y el tratamiento ha sido instaurado de forma temprana. Por el contrario, los ojos con afectación macular obtienen agudezas visuales muy bajas (21).

Diagnóstico de las EEF

En los pacientes con un alto índice de sospecha clínica de EEF con los factores de riesgo previamente

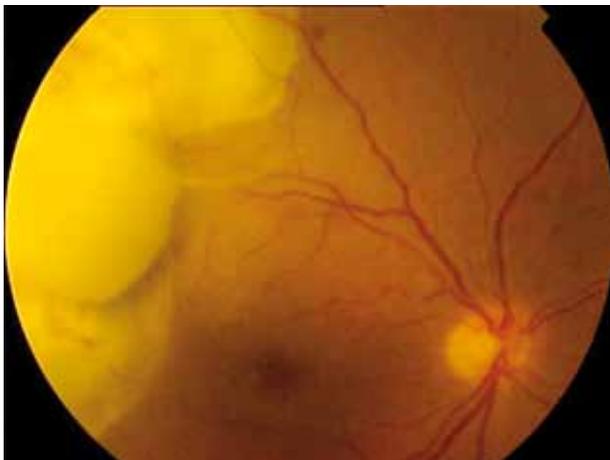


Fig. 5: Infiltrado periférico amarillento y confluyente que afecta a la coroides y al espacio subretiniano en un paciente con endoftalmitis endógena por *Aspergillus*.



Fig. 6: Invasión del segmento anterior en paciente con endoftalmitis endógena por *Aspergillus* con formación de un absceso en la cámara anterior.

te mencionados (tabla 2) y con signos clínicos tales como vitreítis difusa, lesiones coriorretinianas con inflamación focal del vítreo o lesiones subretinianas, debe considerarse la realización de una vitrectomía diagnóstica. El objetivo de la intervención quirúrgica consiste en obtener una muestra adecuada y eliminar opacidades vítreas para restaurar la visión. La vitrectomía ha sido descrita como la herramienta diagnóstica que da mejor rendimiento que la obtención de muestras de cámara anterior o muestras vítreas por punción sin vitrectomía. Con la vitrectomía se obtienen resultados positivos en los cultivos del 92% de los ojos cuando éste es el método utilizado como primer procedimiento diagnóstico (21). Procedimientos alternativos de diagnóstico inicial como la paracentesis de cámara anterior y muestra vítrea sin vitrectomía, son positivos en el cultivo del 25% y 44% de los ojos, respectivamente (21). En particular, en las endoftalmitis endógenas por levaduras que se inician generalmente con la siembra de la coroides, se ha sugerido que la toma de muestra vítrea sin vitrectomía no es una muestra representativa del contenido global del vítreo (1).

En los casos de EEF, los hemocultivos suelen ser casi siempre negativos, a pesar de que los cultivos del humor vítreo son positivos (5). Esto podría explicarse porque la infección sistémica es transitoria o no se reconoce y por lo tanto son infecciones no tratadas que hacen una metástasis vía hematogénica al ojo. Dependiendo de los hallazgos clínicos, otras exploraciones complementarias pueden ser necesarias como radiografías de tórax, ecografía o tomografía computarizada del abdomen y ecocardiografía. Una gammagrafía con Galio-67 puede ser útil cuando no hay ninguna

TABLA 2. FACTORES DE RIESGO Y FUENTES DE SEPSIS ASOCIADA A CIERTOS MICROORGANISMOS

Microorganismo	Factores de riesgo	Origen de la sepsis
<i>Staphylococcus aureus</i>	DM, fallo renal, catéteres intravenosos, fístulas A-V	Artritis séptica, infecciones cutáneas
<i>Streptococcus</i> pp.		Meningitis, infecciones cutáneas
<i>Bacillus cereus</i>	ADVP	
<i>Klebsiella pneumonia</i>	DM	Enfermedad hepatobiliar, infecciones urinarias, prostatitis
<i>Escherichia coli</i>	DM	Infecciones urinarias, endocarditis
<i>Candida</i>	ADVP, cirugía G-I, alimentación parenteral, antibioticoterapia de amplio espectro, bajo peso al nacer, corticoterapia	
<i>Aspergillus</i>	Neoplasias onco-hematológicas, enfermedad pulmonar crónica, ADVP, uso de inmunosupresores	Infección pulmonar

ADVP: adictos a drogas por vía parenteral; A-V: arterio-venosas; DM:diabetes melitus; G-I: gastrointestinal.

fuente obvia de sepsis a pesar de un cuidadoso examen clínico (22,23).

El diagnóstico diferencial entre la candidiasis y la aspergilosis ocular se realiza principalmente por su apariencia ocular clínica típica (tabla 3). La realización de hemocultivos para la detección de *Candida* suelen ser negativos en los casos de infección ocular, pero el organismo puede ser cultivado de las muestras de humor vítreo tomadas mediante vitrectomía vía pars plana.

El diagnóstico de la endoftalmitis fúngica por *Aspergillus* mediante punción de la cámara anterior o aspirado vítreo de forma aislada no es fiable. La forma más rentable de hacer el diagnóstico microbiológico es mediante la toma de muestras con vitrectomía pars plana y la tinción con Gram o Giemsa.

Tratamiento de la EEF

En el tratamiento de las EEF es crucial para el éxito terapéutico la capacidad de conseguir concentracio-

nes adecuadas de los fármacos antifúngicos en los tejidos intraoculares. La coroides y la retina son tejidos altamente vascularizados comparados con el vítreo, y los compartimentos vasculares están separados de las estructuras intraoculares por la barrera hemato-retiniana. Así pues, el tratamiento de las infecciones intraoculares requiere conseguir niveles adecuados del agente antifúngico a través de esta barrera. Las lesiones coriorretinianas localizadas fuera de la mácula pueden ser tratadas de forma exclusiva con antifúngicos sistémicos. Sin embargo, las lesiones que amenazan la visión por su proximidad a la mácula y las coriorretinitis con vitritis habitualmente requieren el uso complementario de inyecciones intravítreas de antifúngicos, con o sin vitrectomía coadyuvante. Las guías de tratamiento de la IDSA (Infectious Diseases Society of America) recomiendan para el manejo de la candidiasis invasiva ocular el uso intravenoso de anfotericina B deoxicolato (AmB-d) y flucitosina oral, con o sin vitrectomía e inyección intravítrea de AmB-d para el tratamiento de las infecciones que amenazan la visión, mientras que fluconazol se reservaría

TABLA 3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS EEF POR CÁNDIDA Y ASPERGILLUS

	<i>Candida</i>	<i>Aspergillus</i>
Curso	Crónica progresiva	Aguda
Localización	Coriorretiniano + vítreo	Subretiniano + vasos
Vítreo	+++	+/-
Polo posterior	Variable	Frecuente (mácula)
Hemorragias	Manchas Roth	Muy frecuente
Trombosis	-	+++
Isquemia retiniana	-	+++

para casos menos graves. Estas recomendaciones se basan en datos sobre investigación animal y experiencia clínica publicada antes de la introducción de los triazoles de amplio espectro (voriconazol y posaconazol) y las candinas (24).

Para el tratamiento de la infección invasiva ocular causada por *Aspergillus*, las guías IDSA, sugieren utilizar voriconazol, por vía sistémica e inyección intravítrea, como tratamiento alternativo a la AmB-d intravenosa e intravítrea (25). En una reciente publicación (26) en la que se hace una extensa revisión de los nuevos antifúngicos para el tratamiento de las endoftalmitis fúngicas, aboga también por utilizar estos nuevos fármacos.

Anfotericina B

La mayor experiencia clínica ha sido demostrada con la formulación deoxicolato de anfotericina B (AmB-d). Estudios iniciales observaron una mínima penetración o no penetración de la AmB-d en el vítreo (tanto en ratones como en humanos) (27) que ha sido confirmado en estudios más recientes midiendo concentraciones en el vítreo de ratones con uveítis inducida por endotoxina tratados con AmB-d y con formulaciones lipídicas (28). Debido a los bajos niveles intraoculares que se consiguen con la administración sistémica, la AmB-d debe ser inyectada directamente en el vítreo para el tratamiento de las endoftalmitis graves, aunque la toxicidad retiniana de este fármaco es bien conocida (29-31). Se han observado casos de daño en las células ganglionares y desprendimiento de retina que podrían ser secundarios al incremento en la permeabilidad de membrana inducida por la AmB-d (32). La toxicidad dosis-dependiente sobre las células ganglionares de la retina se ha observado en todas las formulaciones, aunque es menos frecuente con la forma de anfotericina liposomal (33). La experiencia clínica publicada sobre las inyecciones intravítreas de AmB-d en humanos está limitada a casos clínicos aislados o series con bajo número de casos. Dosis entre 20 y 100 microgramos han sido administradas sin observarse toxicidad. Sin embargo, la dosis estándar administrada varía entre 5 y 10 microgramos. La AmB-d intravítrea ha sido usada de forma aislada para el tratamiento de la endoftalmitis candidiásica para evitar la toxicidad sistémica, aunque no hay datos suficientes que permitan recomendar esta aproximación. De forma más amplia, la AmB-d intravítrea ha sido usada como terapia adyuvante junto con los antifúngicos sistémicos en pacientes

con endoftalmitis por *Candida spp* y en la mayoría de los casos de endoftalmitis por *Aspergillus* (34,35). Las dosis de AmB-d endovenosa estándares utilizadas para el tratamiento de la endoftalmitis fúngica son de 0,7 a 1 mg/kg de peso asociadas a Flucitosina a dosis de 25 mg/kg de peso cada 6 horas.

Flucitosina

La flucitosina es un antifúngico de administración sistémica que puede ser usado en combinación con la anfotericina B para el tratamiento de la endoftalmitis por *Candida* (36). Su actividad es sinérgica con anfotericina B contra *Candida* y consigue niveles altos en todos los compartimentos intraoculares. La dosis estándar de flucitosina vía oral utilizada para el tratamiento de la endoftalmitis fúngica es de 25 mg/kg de peso cada 6 horas.

Fluconazol

La experiencia clínica usando fluconazol para el tratamiento de la endoftalmitis por *Candida* se ha incrementado en los últimos 20 años. Los datos experimentales en ratones muestran que los niveles conseguidos en el vítreo son de aproximadamente el 50% de los picos en los niveles plasmáticos (37). En un estudio, las concentraciones encontradas fueron más altas en el vítreo que en el humor acuoso (38). Los datos en humanos son más escasos, pero parece que la concentración en vítreo es aproximadamente el 70% de la plasmática (39). El fármaco es bien tolerado en administración intravítrea. Los estudios en humanos han mostrado respuestas entorno al 90%. Debido a su buena penetración intraocular y seguridad, el fluconazol se ha convertido en el fármaco de elección para el tratamiento de las endoftalmitis candidiásicas menos graves. Se administra de forma sistémica en monoterapia en los casos de coriorretinitis, y en combinación con inyección intravítrea o vitrectomía para casos más graves con afectación del vítreo.

Voriconazol

Voriconazol es un agente triazólico de amplio espectro. Su eficacia clínica ha sido publicada en un número reducido de pacientes con endoftalmitis por *Candida* previo a la publicación de las guías de la IDSA (40). Se utilizan dosis de 200 mg dos veces al

día vía oral. Se ha visto que la administración sistémica de voriconazol, con o sin inyección intravítrea, tiene una respuesta más rápida que otros agentes antifúngicos en el tratamiento de esta patología. Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico en el que se aleatorizaron 370 pacientes no neutropénicos con candidemia a recibir voriconazol o anfotericina B seguida de fluconazol con un ratio 2:1 (41). Un total de 60 pacientes (44 asignados a voriconazol y 16 a AmB-d) tuvieron afectación ocular, la mayoría de ellos en forma de coriorretinitis (la endoftalmitis solo se vio en un 1,6% de los pacientes). La curación de la afectación ocular se consiguió en un 93,5% de los pacientes evaluables tratados con voriconazol y en todos los pacientes tratados con anfotericina B, por lo que se puede decir que voriconazol tiene una eficacia similar a la anfotericina B en el tratamiento de esta complicación.

Otra ventaja es que voriconazol, a diferencia de fluconazol, es activo frente a la infección por *Aspergillus spp* y *Candida spp* resistente a fluconazol (42). La endoftalmitis por *Aspergillus* afecta con frecuencia a la mácula y es especialmente difícil de tratar. Las respuestas a AmB-d (intravítrea y sistémica) son pobres, entorno al 8%. Existen algunas publicaciones sobre la eficacia del voriconazol en la endoftalmitis por *Aspergillus* (43). Cuando se usa voriconazol en el tratamiento de las endoftalmitis, los niveles séricos deben ser monitorizados a causa de la alta variabilidad de los niveles plasmáticos entre los pacientes y debido a que niveles ≤ 1 mg/L se asocian a fracasos del tratamiento y $>5,5$ mg/L a efectos adversos (44). Los niveles terapéuticos a conseguir se encuentran entre 2 y 5 microgr/mL. Las dosis estándar para el tratamiento de las endoftalmitis fúngicas con voriconazol sistémico son de 200 mg/12 horas por vía oral o intravenosa previa administración de una dosis de carga de 400 mg/12 horas (un total de 2 dosis).

Posaconazol

Existe poca experiencia en cuanto al uso del posaconazol en las infecciones oculares. Algunos artículos han publicado el tratamiento con posaconazol en la infección ocular por *Fusarium* (45), tanto en queratitis como en endoftalmitis. En el momento actual, los datos de los que disponemos son demasiado escasos para sugerir que el posaconazol pueda ser considerado en el tratamiento de las endoftalmitis, aunque podría ser una opción alternativa en los casos de intolerancia o fracaso con otros agentes antifúngicos.

Candinas

Las candinas, micafungina, caspofungina y anidulafungina tienen escasa penetración ocular (46). Existe un caso clínico aislado de un paciente con endoftalmitis por *Candida* en el que el tratamiento con caspofungina fue exitoso (47), aunque otras publicaciones han documentado fallos de tratamiento con este agente y niveles indetectables en el vítreo (48). Es posible que la coriorretinitis aislada sin extensión vítrea respondiera a la terapia con candinas, pero en este momento no existen datos firmes que verifiquen esta hipótesis, por lo que de momento parece prudente no usar candinas en el tratamiento de las endoftalmitis fúngicas.

Recomendaciones para el tratamiento de la EEF (tabla 4)

En la endoftalmitis candidiásica es recomendable el uso de agentes administrados por vía sistémica que adquieran concentraciones adecuadas en el

TABLA 4. RECOMENDACIONES TRATAMIENTO EEF

Patógeno	Tratamiento sistémico	Tratamiento local
Candida Coriorretinitis	Fluconazol e.v. o Voriconazol e.v.	No TIV No VPP
Vitritis/foco macular	1.ª línea: AmB-d e.v. + Flucitosina v.o.	AmB-d (5-10 μ g) \pm VPP
	2ª línea: Fluconazol e.v. o Voriconazol e.v.	Voriconazol(100 μ g) \pm VPP Fluconazol (100 μ g) \pm VPP
Aspergillus	AmB-D e.v. o Voriconazol e.v.	AmB-d (5-10 μ g) \pm VPP Voriconazol (100 μ g) \pm VPP

Fluconazol (12 mg/kg en dosis de carga, siguiendo de 6-12 mg/kg/día) o Voriconazol (6 mg/kg en dos dosis, luego 4 mg/kg dos veces al día) durante 4-6 semanas; e.v.: endovenoso; v.o.: vía oral; VPP: vitrectomía vía pars plana. TIV: tratamiento intravítreo.

vítreo. El fluconazol, el voriconazol y la flucitosina son capaces de conseguir concentraciones intravítreas terapéuticas, mientras que las candinas y todas las formulaciones de AmB no lo hacen. Sin embargo, la mayor experiencia clínica acumulada es con anfotericina B, con flucitosina y fluconazol. Existe menos experiencia con voriconazol, aunque existen datos sobre la eficacia y seguridad de las inyecciones intravítreas con este agente. La flucitosina debe ser usada en combinación con AmB y no en monoterapia. A pesar de que las concentraciones intraoculares de anfotericina B administrada por vía sistémica son subóptimas, la experiencia clínica demuestra que la tasa de curación de la endoftalmitis candidiásica con esta pauta es alta. Las guías IDSA recomiendan el uso de AmB-d con flucitosina para el tratamiento de endoftalmitis candidiásica grave o con afectación de mácula, reservándose el fluconazol en las formas menos graves. Voriconazol puede ser una buena opción en pacientes con efectos adversos producidos por anfotericina B y en el tratamiento de consolidación de endoftalmitis por *Candida* resistente a azoles.

Para los pacientes con coriorretinitis candidiásica sin afectación vítrea, los antifúngicos sistémicos sin tratamiento quirúrgico o inyecciones intravítreas son apropiados mientras que las exploraciones oftalmológicas repetidas demuestren que no existe extensión a la cavidad vítrea o a la mácula. Tanto fluconazol (12 mg/kg en dosis de carga, siguiendo de 6-12 mg/kg/día) como voriconazol (6 mg/kg en dos dosis, luego 4 mg/kg dos veces al día) son válidos en esta indicación. La administración intravenosa inicial parece más prudente en el caso del voriconazol, y las concentraciones séricas deben ser monitorizadas cuidadosamente para prevenir la toxicidad. En pacientes con candidemia y coriorretinitis por *Candida* que han recibido tratamiento inicial con una candina y que se encuentran asintomáticos desde el punto de vista ocular, puede ser razonable mantener este tratamiento con un control oftalmológico estrecho. No existen estudios que definan la duración adecuada del tratamiento. Una aproximación razonable, congruente con las guías IDSA, es tratar al menos durante 4-6 semanas, siendo la duración final dependiente de la respuesta observada en los exámenes oftalmológicos repetidos. En los casos de riesgo de afectación macular o vitritis por *Candidas spp*, y para todos los casos de endoftalmitis por *Aspergillus*, además de la terapia sistémica, deben realizarse inyecciones intravítreas de antifúngicos para asegurar la consecución de niveles apropiados de fármaco en el segmento posterior. Tanto voriconazol (100 micro-

gramos) como AmB-d (5-10 microgramos) y Fluconazol (100 microgramos) pueden ser administrados en inyección intravítrea. Voriconazol podría ser más seguro que AmB-d, aunque existe mayor experiencia con AmB-d, la cual también tiene la ventaja de tener una mayor vida media tras la inyección intravítrea. La necesidad de inyecciones repetidas depende de la respuesta al tratamiento observada en las exploraciones oftalmológicas de seguimiento. La vitrectomía puede ser considerada si se quiere disminuir la carga de microorganismos, y además permite la eliminación de abscesos fúngicos que de otra manera son inaccesibles para los agentes antifúngicos sistémicos. Es importante enfatizar que para asegurar la eficacia del tratamiento y la preservación de la visión es esencial que el equipo médico cuente con médicos internistas expertos en infecciones, microbiólogos y oftalmólogos, para conseguir una aproximación multidisciplinaria. La vitrectomía y las inyecciones intravítreas de agentes antifúngicos requieren que el paciente sea valorado por un oftalmólogo experto en el tratamiento de este tipo de infecciones, que son graves y amenazan la visión. Los datos referentes a la absorción del fármaco, las interacciones farmacológicas y la potencial toxicidad de los azoles requieren que un médico experto en el tratamiento de infecciones fúngicas realice la monitorización del tratamiento antifúngico. El seguimiento oftalmológico cuidadoso es también clave para monitorizar la respuesta clínica al tratamiento y permite determinar si existe amenaza de afectación macular o extensión vítrea lo más pronto posible para poder iniciar un tratamiento agresivo rápidamente y así preservar la visión.

ENDOFTALMITIS ENDÓGENA BACTERIANA (EEB)

La endoftalmitis endógena bacteriana es una enfermedad grave, a menudo diagnosticada tardíamente y con un pronóstico visual pobre que conduce a la ceguera en muchos pacientes (2,49-51). Hay diferentes enfermedades oculares con las que se debe hacer el diagnóstico diferencial de la EEB además de con la EEF (tabla 1). La mayoría de los afectados tienen una enfermedad subyacente que les predispone a la infección, fundamentalmente diabetes, inmunodepresión, drogadicción, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares o neoplasias o accesos vasculares (2,49-51) (tabla 2).

La endoftalmitis endógena se ha de considerar una infección metastásica que ocurre cuando las bacterias llegan al ojo vía hematológica, cruzando

la barrera hemoretiniana desde diferentes focos (tabla 5). Las manchas de Roth son émbolos sépticos y suceden en el 1% de todos los pacientes con bacteriemia, aunque no todos los pacientes con manchas de Roth evolucionarán a una endoftalmitis endógena.

Los hemocultivos son claves para el diagnóstico pero también se han de cultivar todos los focos posibles de infección incluyendo catéteres y heridas supurantes. No es infrecuente que los cultivos oculares sean negativos. Las bacterias Grampositivas más frecuentes son *S. aureus*, estreptococos del grupo B, *Streptococcus pneumoniae* y *Listeria monocytogenes*. Entre los Gram negativos, los más habituales son *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Neisseria meningitidis* (50,51).

Clínica de las EEB

En la mayoría de los casos, los síntomas oculares de la endoftalmitis endógena ocurren después del diagnóstico de la septicemia o con pruebas evidentes de infección sistémica. En estas circunstancias, el diagnóstico de endoftalmitis endógena es sencillo. Sin embargo, la endoftalmitis endógena en ocasiones puede ser la primera manifestación de infección sistémica en pacientes aparentemente sanos.

Los síntomas oculares de endoftalmitis endógena incluyen dolor, miodesopsias, hiperemia, disminución de la visión y cefalea. Por lo general, se producen una semana después del inicio de la enfermedad

sistémica, pero puede ocurrir incluso un mes más tarde (2,50). Los síntomas de la sepsis pueden ser inespecíficos e incluyen malestar general, náuseas, pérdida del apetito o de peso y dolor abdominal. A menudo, la historia de fiebre y escalofríos se obtiene solamente después de una anamnesis dirigida, ya que la clínica puede haber sido transitoria y el paciente haberlo olvidado. Sólo el 57% de los pacientes con EEB presentan síntomas sistémicos (2).

Los signos oculares dependen donde se localice la principal afectación del globo ocular:

Endoftalmitis endógena con afectación anterior

Hay de una leve a moderada reacción inflamatoria de la conjuntiva, córnea y cámara anterior. Si la afectación es focal puede observarse un microabsceso en el iris, mientras que si es difusa, es frecuente observar hipopión en la cámara anterior. Del mismo modo, puede observarse una leve reacción inflamatoria en el vítreo anterior. En estos casos, el humor vítreo posterior y la retina son normales.

Endoftalmitis endógena con afectación posterior

Es posible que haya una mínima inyección de la conjuntiva y la reacción de la cámara anterior aunque existente es menos intensa. La reacción inflamatoria del vítreo varía de moderada a intensa (fig. 7). En los casos de afectación muy focalizada, la retina es en gran medida normal con la presencia de pequeños focos blanquecinos aislados o incluso abscesos intraretinianos (fig. 7). Las hemorragias perivasculares, los infiltrados inflamatorios y la presencia de embolias arteriales son el sello distintivo de enfermedad difusa, y toda la retina puede llegar a estar necrótica.

Panoftalmitis

Además de una marcada participación de los segmentos anterior y posterior, los tejidos orbitarios también se ven afectados. Hay edema palpebral severo, quemosis y proptosis, con limitación de los movimientos oculares.

Además de estos signos generales, ciertas infecciones bacterianas también tienen características especiales. Un exudado de color marrón-chocolate en la cámara anterior y un infiltrado blanco en forma de anillo en la córnea son signos característicos de

TABLA 5. FOCOS EXTRAOCULARES DE INFECCIÓN EN LA EEB (SEGÚN REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA) (51)

Foco de infección	Porcentaje
Absceso hepático	26%
Neumonía	12%
Endocarditis	11%
Infección tejidos blandos	9%
Infección tracto urinario	7%
Meningitis	8%
Artritis séptica	5%
Celulitis orbitaria	4%
Absceso renal y pielonefritis	3%
Absceso cerebral	3%
Otros*	12%

* peritonitis, infección prostática, absceso pulmonar, osteomielitis, pancreatitis/absceso pancreático, infección mediastínica, embolo esplénico, colecistitis, absceso abdominal, gastroenteritis, pericarditis, empiema, absceso pleural, absceso epidural, absceso testicular, sinusitis, fistula hemodiálisis infectada, corioamnionitis.

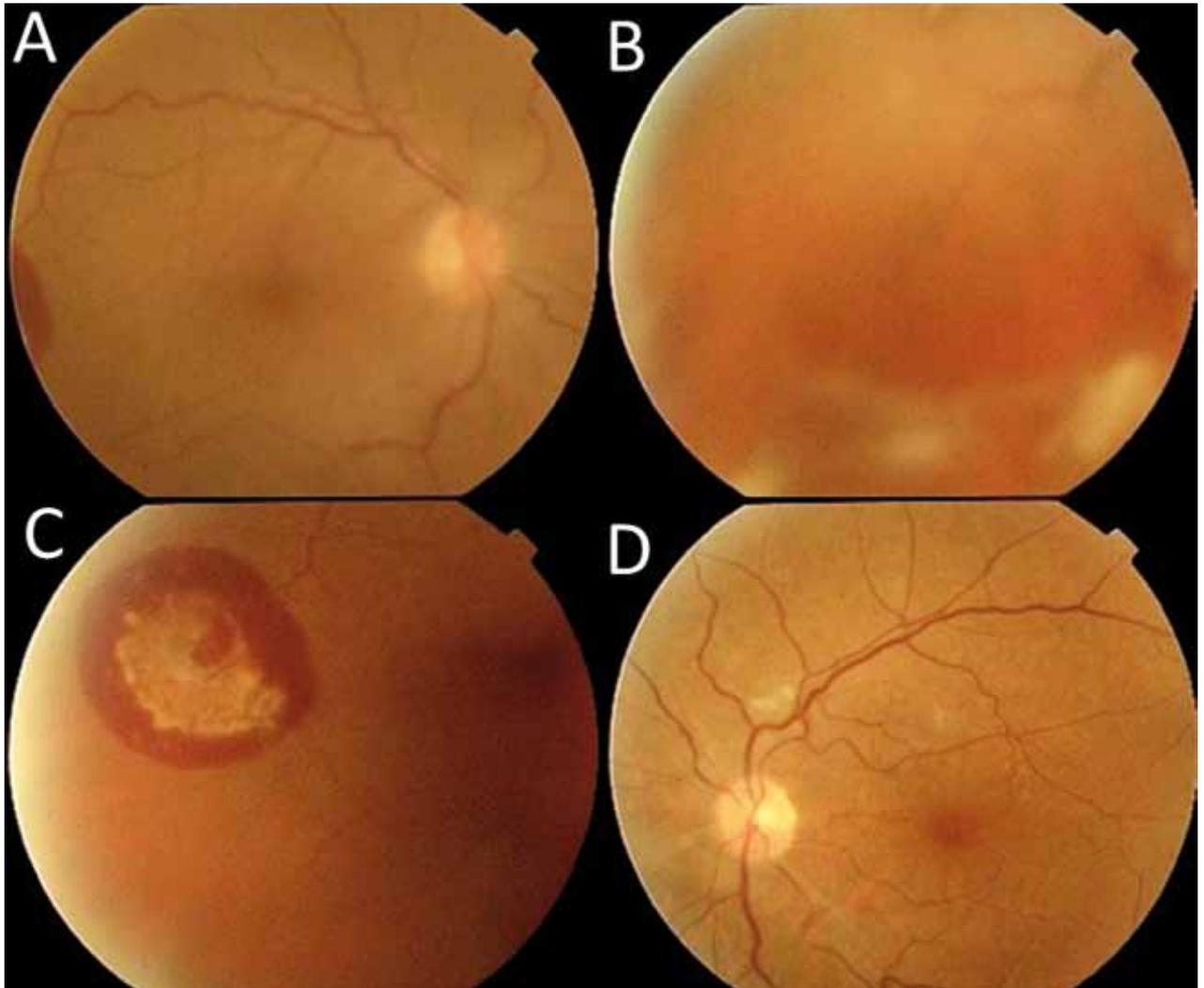


Fig. 7: Paciente con endoftalmitis endógena por *Staphylococcus aureus* con reacción inflamatoria del vítreo moderada (A) y condensaciones vítreas inferiores (B) con absceso intraretiniano y hemorragia perilesional asociada en zona temporal del ojo derecho (C). Presencia de pequeños focos blanquecinos aislados en ojo izquierdo (D).

la infección por *Bacillus*. Mientras que una endoftalmitis endógena por *Klebsiella* normalmente presenta con afectación unilateral (83,6%) con hipopión (71,8%), mala visión y afectación posterior difusa (46,5%) o panoftalmia (39,4%) con vitritis densa (52) (fig. 8). A nivel sistémico se asocia a abscesos hepáticos (77,5%) como foco primario de la sepsis (52) (fig. 8). El meningococo y *E. coli* se presentan a menudo como endoftalmitis endógenas bilaterales (49). La afectación del ojo contralateral puede ser más tardía y puede ocurrir a pesar de una terapia sistémica apropiada (49).

La agudeza visual puede variar de 10/10 a no percepción de luz, dependiendo de la localización y la gravedad de la afectación. En los casos de en-

doftalmitis endógena por *N. meningitidis*, el sistema nervioso central puede verse afectado en forma de parálisis de los pares craneales, anomalías pupilares o neuritis óptica.

Diagnóstico de las EEB

Hemocultivos

El hemocultivo es la forma más fiable de establecer el diagnóstico. En cuatro grandes series de EEB, (2,50,53,54) la frecuencia de positividad de los hemocultivos era más alta que la positividad de los cultivos de muestras tomadas de vítreo.

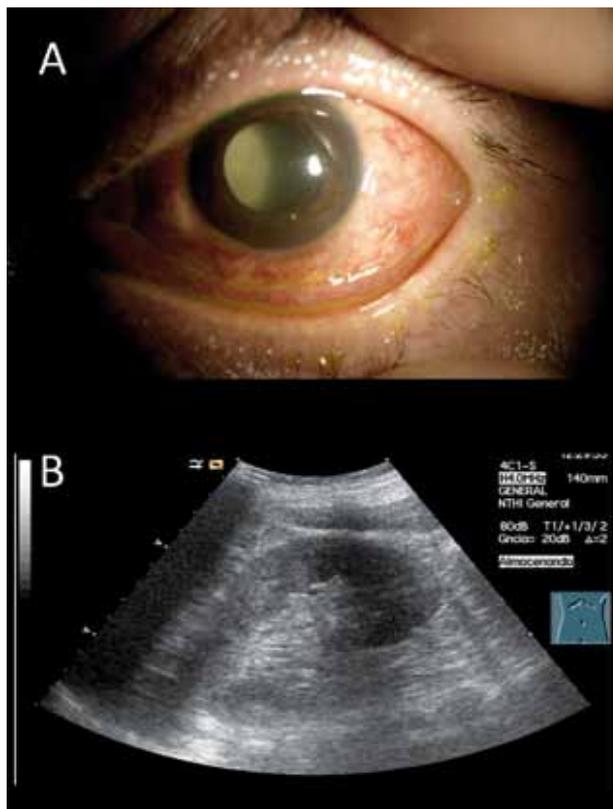


Fig. 8: Endoftalmitis endógena bacteriana por *Klebsiella Pneumoniae* en paciente asiático que presenta vitritis densa (A), típica de este tipo de infección, que se asocia frecuentemente a abscesos hepáticos (B).

Cultivos de muestras intraoculares

Aunque útiles, los cultivos de sangre por sí solos no pueden ser tomados como base para establecer el diagnóstico de EEB. En ausencia de cultivos positivos en otras localizaciones, abogamos por la obtención de muestras intraoculares en la mayoría los pacientes. Los dos métodos de obtención de una muestra intraocular más comunes son la paracentesis de cámara anterior y la obtención de una muestra de humor vítreo mediante vitrectomía. Greenwald et al (49) abogan por la toma de muestras de cámara anterior, particularmente aquellos con una participación predominante del segmento anterior. Por el contrario, en una revisión de la literatura realizada por Jackson et al (51), se obtuvieron más cultivos positivos a partir de muestras vítreas que de cámara anterior. En casos en los que no se vaya a realizar una vitrectomía, si se dispone de vitrectomo portátil puede obtenerse la muestra vítrea mediante aspiración de 0,2 ml. En circunstancias excepcionales, la obtención de muestra de vítreo con vitrectomo portátil y la inyección in-

travítrea de antibióticos se puede realizar en adultos bajo condiciones estériles en la consulta/sala de hospitalización, aunque este procedimiento se realiza generalmente en el quirófano. La realización de la tinción de Gram de un aspirado de cámara anterior o cámara vítrea por lo general muestra células inflamatorias y a veces presencia de bacterias. Los cultivos de las muestras obtenidas deben realizarse tanto en condiciones aeróbicas como anaeróbicas.

Tratamiento de la EEB

Actualmente no existen guías estandarizadas para el tratamiento de la EEB. Las guías de tratamiento no han sido desarrolladas debido a la baja incidencia de la EEB, la falta de publicaciones con pautas de tratamiento uniformes y largo tiempo de seguimiento. Por todo ello, no existe consenso sobre cuál es la forma más efectiva de tratar la EEB. No obstante, la mayoría de series publicadas abogan por instaurar un tratamiento antibiótico sistémico de amplio espectro precoz, preferiblemente vía endovenosa, como primera medida. Tras la toma de hemocultivos, debe modificarse la pauta antibiótica sistémica en función del germen encontrado. La antibioterapia sistémica debe combinarse con inyecciones intravítreas de antibióticos. Sin embargo, el momento de realizar las inyecciones intravítreas sigue estando en debate, existiendo la posibilidad de inyectar los antibióticos precozmente (dentro de las 24-48 horas) o bien de forma diferida, si no existe respuesta a los antibióticos sistémicos o cuando se tenga la confirmación del germen causal.

Tratamiento sistémico

Cuando un paciente desarrolla una endoftalmitis bacteriana y debemos decidir qué tratamiento antibiótico administrar el agente infeccioso habitualmente es desconocido y, debido a que el tratamiento debe administrarse de forma precoz, generalmente se aconseja el uso de antibióticos de amplio espectro.

La penetración intravítrea de antibióticos administrados por vía sistémica depende en gran medida del grado de inflamación ocular. De esta forma, en ojo intensamente inflamado la penetración de cualquier antibiótico puede ser adecuada. Sin embargo, una vez superada la inflamación ocular, muchos antibióticos administrados por vía sistémica son incapaces de conseguir concentraciones adecuadas en humor vítreo.

En general, los antibióticos betalactámicos consiguen pobres concentraciones en humor vítreo en globo ocular no inflamado cuando se administran por vía sistémica. La administración de una dosis de piperacilina endovenosa en pacientes que iban a someterse a vitrectomía consiguió niveles detectables en humor vítreo en 14 de 39 pacientes (36%) y de estos 14 pacientes los niveles fueron adecuados en 13% de los ojos no inflamados y en 69% de los ojos inflamados (55). En otro estudio usando cefepima se consiguieron niveles detectables en el humor vítreo de todos los ojos, pero la concentración obtenida sólo fue superior a la CMI de 3 de 9 bacterias estudiadas (56).

Las fluoroquinolonas son consideradas antibióticos de amplio espectro y tienen con buena y rápida penetración ocular. Las fluoroquinolonas de tercera generación (levofloxacin) y cuarta generación (gatifloxacin y moxifloxacin) han incrementado su actividad de amplio espectro contra los patógenos oculares, especialmente las bacterias gram-positivas. Comparado con las quinolonas de segunda y tercera generación, las fluoroquinolonas de cuarta generación han demostrado alta eficacia en la eliminación de organismos gram-positivos y gram-negativos. Aunque estos fármacos poseen mayor capacidad bactericida contra la mayoría de patógenos oculares, las resistencias contra estos antibióticos están en aumento. En un estudio que analizó la sensibilidad de estafilococos plasmocoagulasa negativa causantes de endoftalmitis desde 1990 a 2004, la resistencia a quinolonas se incrementó en los últimos 5 años del estudio, siendo la sensibilidad a quinolonas inferior al 80% de los aislamientos (57). La aparición de estafilococos y otros organismos multirresistentes está incrementando y ello puede condicionar el fallo del tratamiento. Como ya se ha mencionado con anterioridad, muchos antibióticos no consiguen niveles aceptables en el vítreo debido a la impermeabilidad de la barrera hemato-ocular. Los buenos resultados sobre la eficacia de las fluoroquinolonas de cuarta generación en la obtención de concentraciones bactericidas adecuadas en el vítreo cuando se administran sistémicamente, hacen de estos fármacos buenos candidatos para la administración oral o endovenosa en la EEB. Ciprofloxacino alcanza buenas concentraciones en humor acuoso y vítreo en ojos inflamados tras la administración sistémica que son mayores cuando se combina con tratamiento tópico (58). Sin embargo, en un estudio farmacocinético se demostró que ciprofloxacino cuando se administra a dosis de 750 mg cada 12 horas obtiene concentraciones en

humor vítreo inferiores a las que se requieren para inhibir el 90% de los aislamientos bacterianos, por lo que ciprofloxacino podría ser ineficaz en el tratamiento de la endoftalmitis bacteriana (59). Al igual que con ciprofloxacino, las concentraciones obtenidas con ofloxacino podrían ser insuficientes para el tratamiento de endoftalmitis bacteriana endógena (60). Las concentraciones obtenidas con levofloxacino a dosis de 500 mg al día son también óptimas para la cobertura de estafilococos, pero la dosis debe incrementarse a 500 mg cada 12 horas para la cobertura de otros patógenos (61). Además, levofloxacino presenta concentraciones aceptables en humor vítreo en ojo no inflamado, aunque estas concentraciones podrían ser insuficientes para el tratamiento de pacientes con endoftalmitis bacteriana (62). La penetración ocular de moxifloxacin en el ojo es rápida, oscilando entre el 28 y el 52% de la dosis administrada (63). Cuando moxifloxacin se administra por vía oral, las concentraciones oculares obtenidas superan la concentración mínima inhibitoria de la mayoría de patógenos, aunque dichas concentraciones pueden ser inadecuadas para el tratamiento de infecciones por estafilococos plasmocoagulasa negativo (64).

Dentro de los antibióticos con espectro restringido a las bacterias Gram-positivas, linezolid ha demostrado una óptima concentración en humor vítreo después de la administración sistémica en pacientes sin inflamación ocular. Un estudio ha demostrado que linezolid administrado previamente a la vitrectomía en pacientes sin inflamación ocular obtiene concentraciones superiores a la CMI de *Staphylococcus epidermidis* (65). La combinación de linezolid y levofloxacino puede ser de utilidad en el tratamiento de la endoftalmitis por bacteria Gram positivas, consiguiéndose concentraciones por encima de la concentración mínima inhibitoria de más del 90% de los patógenos causantes (66). Recientemente se ha comprobado que daptomicina podría ser también útil en este escenario, obteniendo una concentración vítrea del 28% de las concentraciones en suero, aunque su eficacia solo ha podido comprobarse en una paciente con bacteriemia, endoftalmitis y pericarditis por *S. aureus* resistente a la metilina (66).

Los resultados de los hemocultivos servirán de guía para ajustar la antibioterapia sistémica en función del microorganismo causal encontrado. El trabajo multidisciplinar con médico especialista en enfermedades infecciosas y microbiólogos es clave en los casos de EEB, dado que es imprescindible tratar la infección sistémica subyacente y que en la mayoría de casos se produce en personas inmunocomprometidas.

Tratamiento intravítreo

Es crítico que se consigan niveles adecuados de antibióticos cuanto antes tras el inicio de la infección, para esterilizar el ojo precozmente y minimizar el daño intraocular y la inflamación que se produce en los casos de endoftalmitis. Por ello, estudios publicados sugieren que estos fármacos deben ser inyectados directamente en el vítreo para obtener un tratamiento rápido y efectivo, dado que los antibióticos sistémicos (orales o endovenosos) pueden no llegar al segmento posterior en una concentración suficiente o con la rapidez necesaria. La barrera hemato-ocular constituye una obstrucción necesaria e importante a la penetración de células dañinas, fármacos u otras sustancias tóxicas en el ojo, pero dificulta que los antibióticos tópicos y otros fármacos sistémicos lleguen al foco de infección intraocular. Las inyecciones intravítreas de antibióticos constituyen, pues, el tratamiento de elección en las EEB.

Actualmente, en la mayoría de las series publicadas, el tratamiento antibiótico intravítreo de amplio espectro que se usa en las endoftalmitis bacterianas incluye el siguiente régimen: vancomicina (para cubrir microorganismos Gram-positivos) y una cefalosporina de tercera generación, habitualmente ceftazidima, para cubrir los microorganismos Gram-negativos (fig. 9).

La vancomicina es un antibiótico bactericida eficaz en el 99% de las bacterias Gram-positivas causantes de endoftalmitis, aunque recientemente se han publicado casos aislados de endoftalmitis causada por *Enterococcus* resistente a vancomicina.

La sensibilidad de las muestras oculares con bacterias Gram-negativas a la ceftazidima es del 90-100%. La ceftazidima intravítrea es más segura que los aminoglicósidos en términos de toxicidad retiniana, observándose toxicidad sólo cuando se usa a dosis altas.

La sinergia entre combinaciones de antibióticos como vancomicina/ceftazidima es un factor importante a considerar, especialmente en situaciones graves que conllevan ceguera potencial como las endoftalmitis.

El momento de administrar las inyecciones intravítreas difiere entre las series publicadas. En la serie de Yonekawa et al (67), los antibióticos intravítreos eran administrados dentro de las primeras 24 horas desde el diagnóstico. Los antibióticos empíricos utilizados eran vancomicina (1 mg/0,1 mL) y ceftazidima (2,25 mg/0,1 mL) o amikacina (0,4 mg/0,1 mL). En los pacientes con mucho componente inflamatorio, también se les administraba una inyección intravítrea de dexametasona (400 microgr), aunque su uso no se asoció con una mejor agudeza visual final estadísti-

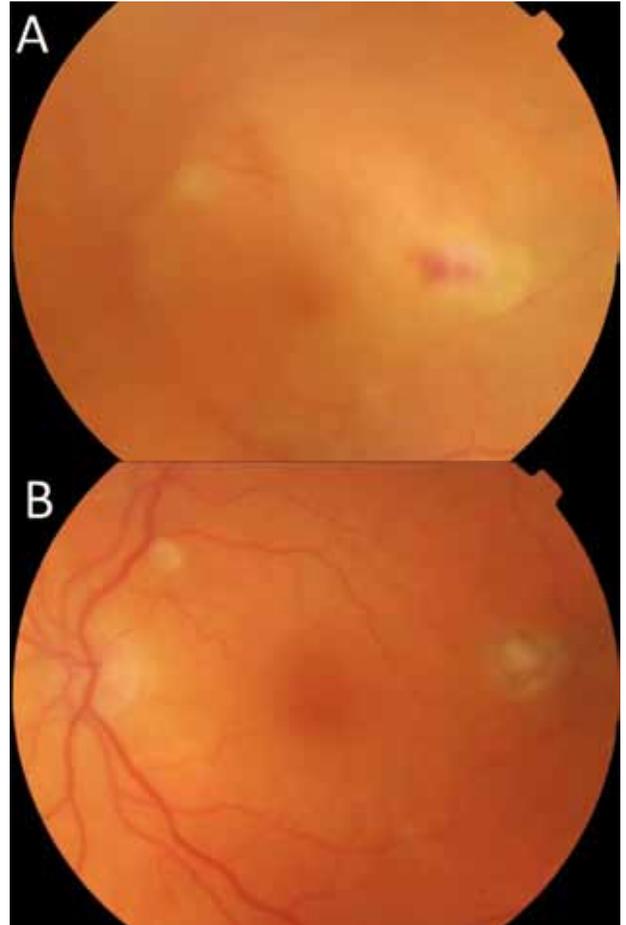


Fig. 9: Endoftalmitis endógena bacteriana por *Staphylococcus aureus* en paciente portador de catéter endovenoso prolongado con presencia de foco de necrosis retiniana y hemorragia asociada (A). Resolución del foco de necrosis retiniana después tratamiento con terapia intravítrea de Vancomicina y Ceftazidima (B).

camente significativa. Como tratamiento coadyuvante, se administraban antibióticos tópicos tipo ofloxacino o moxifloxacino. La vitrectomía no se realizó en ningún ojo como tratamiento inicial, bien porque no fue indicada o porque el paciente no podía soportar la cirugía debido a su situación sistémica. Por ello, la vitrectomía se reservó para los casos de infección grave con gran inflamación intraocular, infecciones refractarias a las inyecciones intravítreas y para los pacientes que presentaban complicaciones secundarias como el desprendimiento de retina.

Toxicidad retiniana

Fármacos muy eficaces a veces pueden resultar tóxicos y dañinos para la retina, como es el caso de

los aminoglicósidos. La naturaleza sensible de los fotorreceptores y otras células retinianas limita la concentración de los fármacos que puede usarse como tratamiento. Se ha publicado que tanto la amikacina como la gentamicina a dosis bajas (0,4 mg/0,1 mL) pueden causar infarto macular. Debido a la potencial toxicidad retiniana de los aminoglicósidos, la ceftazidima (2,25 mg/0,1 mL) es el antibiótico de elección para los casos de endoftalmitis por bacterias Gram-negativas, ya que sólo es tóxica para la retina cuando es administrada a dosis muy altas.

Vitrectomía en la EEB

El uso de la vitrectomía pars plana en el tratamiento de la EEB es motivo de controversia. Existen autores que opinan que hay que tratar la EEB de forma agresiva, realizando vitrectomía a todos los pacientes, mientras que otros son más conservadores, reservando la cirugía para los casos más graves o que no responden al tratamiento conservador.

En los casos graves de endoftalmitis, la vitrectomía puede usarse para eliminar las bacterias muertas, los tejidos dañados, y las células inflamatorias de la cavidad vítrea. La vitrectomía aclarará del segmento posterior, mantiene la transparencia de medios y facilita la recuperación visual. Algunas series indican que la vitrectomía contribuye a un mejor pronóstico visual cuando es realizada en las fases precoces de la infección. La mayoría de publicaciones están de acuerdo en que la vitrectomía, realizada conjuntamente con las inyecciones intravítreas de antibióticos, debe realizarse de forma precoz en los casos graves de endoftalmitis. Sin embargo, el procedimiento quirúrgico no está exento de riesgos y, por ello, la elección de realizar vitrectomía o no dependerá del balance riesgo-beneficio en cada caso.

Régimen terapéutico recomendado para el tratamiento de la EEB (tabla 6)

El diagnóstico temprano y la instauración de un tratamiento precoz son esenciales para el pronóstico

visual y la supervivencia de los pacientes con EEB. Los antibióticos sistémicos e intravítreos, con o sin vitrectomía de rutina, pueden tener resultados favorables si se instaura un tratamiento precoz.

- Antibióticos sistémicos de amplio espectro, preferiblemente vía endovenosa al inicio. Valorar fluoroquinolonas de tercera o cuarta generación (levofloxacino o moxifloxacino).
- Inyecciones intravítreas de vancomicina (1,0 mg/0,1 ml) y ceftazidima (2,25 mg/0,1 ml) para una cobertura antibiótica amplia tanto de bacterias Gram-positivas como Gram-negativas, respectivamente.
- Antibióticos tópicos sólo coadyuvantes, no imprescindibles
- Vitrectomía precoz en casos graves

BIBLIOGRAFÍA

1. Shrader SK, Band JD, Lauter CB, Murphy P. The clinical spectrum of endophthalmitis: incidence, predisposing factors, and features influencing outcome. *J Infect Dis* 1990; 162(1): 115-120.
2. Okada AA, Johnson RP, Liles WC, et al. Endogenous bacterial endophthalmitis: report of a ten-year retrospective study. *Ophthalmology*. 1994; 101: 832-838.
3. Puliafito CA, Baker AS, Haaf J, et al. Infectious endophthalmitis: review of 36 cases. *Ophthalmology*. 1982; 89: 921-929.
4. Liang L, Lin X, Yu A, et al. The clinical analysis of endogenous endophthalmitis. *Eye Sci*. 2004; 20: 144-148.
5. Essman TF, Flynn HW, Smiddy WE, et al.: Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997, 28: 185-194.
6. Schiedler V, Scott IU, Flynn HW, et al. Culture-proven endogenous endophthalmitis: clinical features and visual acuity outcomes. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(4): 725-731.
7. Kostick DA, Foster RE, Lowder CY, et al. Endogenous endophthalmitis caused by *Candida albicans* in a healthy woman. *Am J Ophthalmol* 1992; 113(5): 593-595.
8. Valluri S, Moorthy RS, Liggett PE, et al. Endogenous *Aspergillus* endophthalmitis in an immunocompetent individual. *Int Ophthalmol* 1993; 17(3): 131-135.
9. Walsh TJ: Emerging fungal pathogens: Evolving challenges to immunocompromised patients. In Scheld WM, Armstrong D, Hughes JM (eds): *Emerging Infec-*

TABLA 6. RECOMENDACIONES TRATAMIENTO EEB

Tratamiento empírico sistémico	Tratamiento local
Levofloxacino e.v.(500 mg/12 ó 24 horas) Moxifloxacino e.v. (400 mg/24 horas)	Vancomicina (1 mg/0,1 mL) ± VPP Ceftazidima (2,25 mg/0,1 mL) ± VPP
e.v.: endovenoso; VPP: vitrectomía vía pars plana.	

- tions 1, chap. 15. Washington DC: ASM Press, 1998.
10. Behlau I, Baker AS: Fungal infections of the eye. In Albert DA, Jakobiec F (eds): Principles and Practice of Ophthalmology, pp 4884–4917. Philadelphia: WB Saunders, 2000 13. Gass JDM: Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment, pp 601–736. St Louis: Mosby, 1997.
 11. Martinez-Vazquez C, Fernandez-Ulloa J, Bordon J et al: Candida albicans endophthalmitis in brown heroin addicts: Response to early vitrectomy preceded and followed by antifungal therapy. Clin Infect Dis 27: 1130, 1998.
 12. Shankland GS, Richardson MD: Source of infection in Candida endophthalmitis in drug addicts. Br Med J (Clin Res) 292: 1106, 1986.
 13. Servant JB, Dutton GN, Ong-Tone L et al: Candidal endophthalmitis in Glaswegian heroin addicts: Report of an epidemic. Trans Ophthalmol Soc UK 1985; 104: 297.
 14. Sorrell TC, Dunlop C, Collignon PJ, Harding JA. Exogenous ocular candidiasis associated with intravenous heroin abuse. Br J Ophthalmol 1984; 68: 841-5.
 15. Miro JM, Gatell JM, Brancos MA, Adán A, Bielsa I, Gimferrer JM, et al. Costocondritis, endocarditis y pustulosis por Candida albicans en heroinómanos en Barcelona. Med Clin (Barc) 1984; 83: 475-7.
 16. Stanbury RM et al: Endogenous Candida endophthalmitis with no apparent predisposing factors. Eye 12: 321, 1998.
 17. Bennett JE. Aspergillus species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; v. 2, chap. 238.
 18. Davies SF, Sarosi GA. Aspergillosis in the immunosuppressed patient. In: Al-Doory Y, Wagner GE, eds. Aspergillosis. Springfield, IL: Thomas, 1985.
 19. Weishaar PD, Flynn HW, Murray TG, et al.: Endogenous Aspergillus endophthalmitis: clinical features and treatment outcomes. Ophthalmology 1998, 105: 57-65.
 20. Ouano DP, Brucker AJ, Saran BR. Macular pseudohypopyon from secondary syphilis. Am J Ophthalmol 1995; 119: 372-4.
 21. Lingappan A, Wykoff CC, Albini TA et al. Endogenous fungal endophthalmitis: causative organisms, management strategies, and visual acuity outcomes. Am J Ophthalmol. 2012 Jan; 153(1): 162-6.
 22. Kao PF, Tzen KY, Tsai MF, et al.: Gallium-67 scanning in endogenous Klebsiella endophthalmitis with unknown primary focus. Scand J Infect Dis 2000, 32: 326-328.
 23. Davies P, Storey G, Roach P: Ga-67 citrate uptake in bilateral endogenous endophthalmitis. Clin Nucl Med 1999, 24: 449-450.
 24. Sarria JC, Bradley JC, Habash R, Mitchell KT, Kimbrough RC, Vidal AM. Candida glabrata endophthalmitis treated successfully with caspofungin. Clin Infect Dis. 2005; 40: e46-8.
 25. Gauthier GM, Nork TM, Prince R, Andes D. Subtherapeutic ocular penetration of caspofungin and associated treatment failure in Candida albicans endophthalmitis. Clin Infect Dis. 2005; 41: e27-8.
 26. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009; 48: 503-35.
 27. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46: 327-60.
 28. Riddell J 4th, Comer GM, Kauffman CA. Treatment of endogenous fungal endophthalmitis: focus on new antifungal agents. Clin Infect Dis. 2011; 52(5): 648-53.
 29. Fisher JF, Taylor AT, Clark J, Rao R, Espinel-Ingroff A. Penetration of amphotericin B into the human eye. J Infect Dis. 1983; 147: 164.
 30. Goldblum D, Rohrer K, Frueh BE, Theurillat R, Thormann W, Zimmerli S. Ocular distribution of intravenously administered lipid formulations of amphotericin B in a rabbit model. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46: 3719-23.
 31. Bisbe J, Miro JM, Latorre X, et al. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. Clin Infect Dis. 1992; 15: 910-23.
 32. Axelrod AJ, Peyman GA, Apple DJ. Toxicity of intravitreal injection of amphotericin B. Am J Ophthalmol. 1973; 76: 578-83.
 33. Wingard LB Jr, Zuravleff JJ, Doft BH, Berk L, Rinkoff J. Intraocular distribution of intravitreally administered amphotericin B in normal and vitrectomized eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1989; 30: 2184-9.
 34. Barza M, Baum J, Tremblay C, Szoka F, D'Amico DJ. Ocular toxicity of intravitreally injected liposomal amphotericin B in rhesus monkeys. Am J Ophthalmol. 1985; 100: 259-63.
 35. Wingard LB Jr, Zuravleff JJ, Doft BH, Berk L, Rinkoff J. Intraocular distribution of intravitreally administered amphotericin B in normal and vitrectomized eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1989; 30: 2184-9.
 36. Naidoff MA, Green WR. Endogenous Aspergillus endophthalmitis occurring after kidney transplant. Am J Ophthalmol. 1975; 79: 502-9.
 37. Roney P, Barr CC, Chun CH, Raff MJ. Endogenous Aspergillus endophthalmitis. Rev Infect Dis. 1986; 8: 955-8.
 38. Walsh A, Haft DA, Miller MH, Loran MR, Friedman AH. Ocular penetration of 5-fluorocytosine. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1978; 17: 691-4.
 39. Savani DV, Perfect JR, Cobo LM, Durack DT. Penetration of new azole compounds into the eye and efficacy in experimental Candida endophthalmitis. Antimicrob Agents Chemother. 1987; 31: 6-10.
 40. Tod M, Lortholary O, Padoin J, Chaine G. Intravitreal penetration of fluconazole during endophthalmitis. Clin Microbiol Infect. 1997; 3: 379A.
 41. Urbak SF, Degn T. Fluconazole in the management of fungal ocular infections. Ophthalmologica. 1994; 208: 147-56.
 42. Varma D, Thaker HR, Moss PJ, Wedgwood K, Innes JR. Use of voriconazole in Candida retinitis. Eye (Lond). 2005; 19: 485-7.
 43. Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, et al. Ocular manifestations of candidemia. Clin Infect Dis 2011; 53(3): 262-8.

44. Kramer M, Kramer MR, Blau H, Bishara J, Axer-Siegel R, Weinberger D. Intravitreal voriconazole for the treatment of endogenous Aspergillus endophthalmitis. *Ophthalmology*. 2006; 113: 1184-6.
45. Riddell J IV, McNeil SA, Johnson TM, Bradley SF, Kazanjian PH, Kauffman CA. Endogenous Aspergillus endophthalmitis: report of 3 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2002; 81: 311-20.
46. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 15; 46(2): 201-11.
47. Tu EY, McCartney DL, Beatty RF, Springer KL, Levy J, Edward D. Successful treatment of resistant ocular fusariosis with posaconazole (SCH-56592). *Am J Ophthalmol*. 2007; 143: 222-7.
48. Goldblum D, Fausch K, Frueh BE, Theurillat R, Thormann W, Zimmerli S. Ocular penetration of caspofungin in a rabbit uveitis model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007; 245: 825-33.
49. Greenwald MJ, Wohl LG, Sell CH: Metastatic bacterial endophthalmitis: a contemporary reappraisal. *Surv Ophthalmol* 1986, 31: 81-101.
50. Wong JS, Chan TK, Lee HM, et al.: Endogenous bacterial endophthalmitis. *Ophthalmology* 2000, 107: 1483-1491.
51. Jackson TL, Eykyn SJ, Graham EM, Stanford MR. Endogenous bacterial endophthalmitis: a 17-year prospective series and review of 267 reported cases. *Surv Ophthalmol*. 2003; 48: 403-423.
52. Ang M, Jap A, Chee SP. Prognostic factors and outcomes in endogenous *Klebsiella pneumoniae* endophthalmitis. *Am J Ophthalmol*. 2011 Feb; 151(2): 338-44.e2. Epub 2010 Dec 18.
53. Liao HR, Lee HW, Leu HS, et al: Endogenous *Klebsiella pneumoniae* endophthalmitis in diabetic patients. *Can J Ophthalmol* 27: 143-7, 1992.
54. Chou FF, Kou HK: Endogenous endophthalmitis associated with pyogenic hepatic abscess. *J Am Col Surg* 182: 33-6, 1996.
55. Robinet A, Le Bot MA, Colin J, Riche C. Penetration of piperacillin into the vitreous after intravenous administration. *Retina*. 1998; 18(6): 526-30.
56. Aras C, Ozdamar A, Ozturk R, Karacorlu M, Ozkan S. Intravitreal penetration of cefepime after systemic administration to humans. *Ophthalmologica*. 2002 Jul-Aug; 216(4): 261-4.
57. Miller D, Flynn PM, Scott IU, Alfonso EC, Flynn HW Jr. In vitro fluoroquinolone resistance in staphylococcal endophthalmitis isolates. *Arch Ophthalmol*. 2006 Apr; 124(4): 479-83.
58. Oztürk F, Kortunay S, Kurt E, Ilker SS, Basci NE, Bozkurt A. Penetration of topical and oral ciprofloxacin into the aqueous and vitreous humor in inflamed eyes. *Retina*. 1999; 19(3): 218-22.
59. Morlet N, Graham GG, Gatus B, McLachlan AJ, Salonikas C, Naidoo D, Goldberg I, Lam CM. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the human eye: a clinical study and population pharmacokinetic analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Jun; 44(6): 1674-9.
60. Oztürk F, Kurt E, Inan UU, Kortunay MC, Ilker SS, Başcı NE, Bozkurt A. Penetration of topical and oral ofloxacin into the aqueous and vitreous humor of inflamed rabbit eyes. *Int J Pharm*. 2000 Aug 25; 204(1-2): 91-5.
61. Fiscella RG, Nguyen TK, Cwik MJ, Phillipotts BA, Friedlander SM, Alter DC, Shapiro MJ, Blair NP, Gieser JP. Aqueous and vitreous penetration of levofloxacin after oral administration. *Ophthalmology*. 1999 Dec; 106(12): 2286-90.
62. Herbert EN, Pearce IA, McGalliard J, Wong D, Groenewald C. Vitreous penetration of levofloxacin in the uninflamed phakic human eye. *Br J Ophthalmol*. 2002 Apr; 86(4): 387-9.
63. Bronner S, Jehl F, Peter JD, Ploy MC, Renault C, Arvis P, Monteil H, Prevost G. Moxifloxacin efficacy and vitreous penetration in a rabbit model of *Staphylococcus aureus* endophthalmitis and effect on gene expression of leucotoxins and virulence regulator factors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 May; 47(5): 1621-9.
64. Vedantham V, Lalitha P, Velpandian T, Ghose S, Mahalakshmi R, Ramasamy K. Vitreous and aqueous penetration of orally administered moxifloxacin in humans. *Eye (Lond)*. 2006 Nov; 20(11): 1273-8.
65. Horcajada JP, Atienza R, Sarasa M, Soy D, Adán A, Mensa J. Pharmacokinetics of linezolid in human non-inflamed vitreous after systemic administration. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Mar; 63(3): 550-2.
66. George JM, Fiscella R, Blair M, Rodvold K, Ulanski L, Stokes J, Blair N, Pontiggia L. Aqueous and vitreous penetration of linezolid and levofloxacin after oral administration. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010 Dec; 26(6): 579-86.
67. Yonekawa Y, Chan RV, Reddy AK, Pieroni CG, Lee TC, Lee S. Early intravitreal treatment of endogenous bacterial endophthalmitis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2011 Nov; 39(8): 771-8.

Capítulo 7

TOXOCARIASIS

Alicia Valverde Mejías, David Díaz Valle

La toxocariasis es la segunda enfermedad infecciosa de origen parasitario más frecuente después de la toxoplasmosis.

La toxocariasis es una infección causada por *Toxocara canis* y, en ocasiones, por *Toxocaracatis*, nematodos intestinales del perro y el gato, respectivamente. Los huevos precisan varias semanas de desarrollo bajo condiciones ambientales óptimas de temperatura, entre 10 y 35°C, y alta humedad del suelo para transformarse en huevos con embriones infecciosos. Estos son

resistentes a la congelación y los niveles extremos de pH (fig. 1). En la mayor parte de los perros, la ingesta de huevos conduce a la formación de larvas, que atraviesan la pared del intestino delgado y acceden a los órganos a través de la circulación sanguínea y linfática, pero sin completar el proceso de maduración. Sin embargo en perras gestantes, el *T. canis* atraviesa la placenta e infecta al feto. Tras el nacimiento del cachorro, se completa la maduración en su intestino. Los nematodos adultos pueden llegar a producir 200,000



Fig. 1: Imágenes de Toxocaracanis. A. Detalle de la cabeza. B. Larva en un granuloma en retina periférica. C. Larva cutánea. D. Detalle de huevo.

huevos al día, y éstos re infectan a la madre (fig. 1). En *T. cati*s el ciclo vital se basa en la transmisión por la lactancia más que vía transplacentaria. Los diferentes hábitos de defecación de los gatos podrían explicar la menor incidencia de infección por este parásito.

Los humanos son huéspedes paraténicos: el *Toxocara* no puede alcanzar su maduración definitiva en ellos. La infección se produce a través de la ingesta accidental de huevos. La infección en los niños puede producirse por los hábitos de juego y de llevar los dedos a la boca. La geofagia, el retraso mental, son factores asociados con mayor prevalencia de infección por *T. canis*. La prevalencia de seropositividad, valorada mediante ELISA varía según los países. Mientras que en España se ha llegado a comunicar prevalencias de hasta el 37%, en Alemania se sitúan en torno al 3%, en Estados Unidos del 14% (1) y en Nepal hasta del 80%.

Existen tres formas clínicas de toxocariasis: larva migrans visceral (LMV), larva migrans ocular (LMO) y toxocariasis encubierta u oculta (2,3). Existen autores que hablan incluso de una forma meningoencefálica (4). El daño tisular está debido a la reacción inflamatoria asociada más que a la infección en sí misma. Las larvas producen unas proteínas glicosiladas, que actúan como antígenos (antígenos larvarios de excreción-secreción, TES). Éstos inducen una respuesta inmune celular tipo Th2-CD4+ con producción de interleuquina 4, e interleuquina 5, seguida de activación de células B que producen inmunoglobulina IgE y la maduración de los eosinófilos. Hay algunos estudios que proponen la infección de *T. canis* como causa de casos de epilepsia parcial. Y otros apuntan que podría ser uno de los causantes de asma alérgico.

La LMV se diagnostica principalmente en niños de 1 a 7 años. Es excepcional que la infección sistémica desemboque en una infección ocular. El síndrome sistémico consiste en episodios de fiebre, tos, eosinofilia y hepatomegalia con títulos positivos para *Toxocara*.

El término toxocariasis oculta o encubierta se emplea para definir un síndrome menos específico, reconocido a partir del uso más extendido de los test de diagnóstico serológicos. Existe dolor crónico o recurrente abdominal, anorexia, cefaleas, trastornos del sueño. La eosinofilia es menos frecuente y menos pronunciada que en la LMV y los títulos de anticuerpos pueden ser más bajos.

LARVA MIGRANS OCULAR (LMO)

La larva de *T. canis* fue identificada como causa de enfermedad intraocular por vez primera por Ni-

chols en 1956, cuando descubrió larvas del helminto en un ojo que había sido enucleado por presentar, presuntamente, un retinoblastoma (5). Las larvas migran hacia el ojo, donde se produce una reacción inflamatoria eosinofílica. Hay ciertas zonas, como el estado de Alabama, en que la LMO es considerada una enfermedad endémica con una incidencia de 1 por 100.000 habitantes en la población general y 1 de cada 1000 pacientes en las consultas de oftalmología (6).

En la mayor parte de los casos es unilateral, aunque hay casos descritos de bilateralidad (7). La edad del paciente con LMO suele ser mayor que la de LMV. La edad media de diagnóstico es de siete años y medio. Un 80% de los pacientes tienen menos de 16 años. No existe fiebre, tos, ni dolor abdominal y no presentan una eosinofilia significativa. Existen casos publicados (8) con afectación mixta, ocular y visceral conjunta. Existe, a modo de curiosidad, un caso publicado con transmisión vertical del parásito desde la madre infectada a un bebé prematuro con resultado de afectación ocular (9).

Dentro del grupo de las uveítis, la toxocariasis es relativamente infrecuente. En una revisión de 2.185 pacientes diagnosticados de uveítis (10), sólo 22 fueron diagnosticados de toxocariasis ocular (1%). La edad media de los pacientes fue 16 años y medio. Era unilateral en el 90% de los casos. Los síntomas más frecuentes fueron visión borrosa en 75% de los casos, dolor o fotofobia en 33% y miodesopsias en 16%. La exploración revelaba la presencia de un granuloma periférico en el 50% de los casos, granuloma macular en 25% y un 25% presentaban inflamación de moderada a severa, simulando endoftalmitis.

Wilkinson y Welch describieron en 1971 (11) los tres tipos fundamentales de presentación en la toxocariasis ocular: la endoftalmitis crónica, el granuloma posterior y el granuloma periférico.

La endoftalmitis crónica se da en un 25% de los casos. Por primera vez identificada en 1959 por parte de Irvine y Irvine. La edad media de presentación se sitúa entre los 2 y 8 años. Puede aparecer como leucocoria, hipopión, estrabismo, desprendimiento de retina, membranas ciclíticas y vitritis granulomatosa severa. La retina periférica y la pars plana pueden estar cubiertas por un exudado blanco-grisáceo, similar a los bancos de nieve de la pars planitis. En este tipo, el diagnóstico diferencial debe hacerse con retinoblastoma, enfermedad de Coats, la persistencia de vítreo primario hiperplásico y la retinopatía del prematuro. Hasta un 16% de los casos en que se sospechó retinoblastoma en el trabajo de Shields con

500 pacientes, fueron presuntas toxocariasis oculares (12). La tracción vitreoretiniana es extremadamente infrecuente en los casos de retinoblastoma. La toxocariasis, a diferencia del retinoblastoma no suele presentar calcificaciones. El pronóstico visual en estos casos suele ser malo.

El granuloma posterior (25-45%) se diagnostica en un grupo de edad algo mayor: de 6 a 14 años. Los signos más típicos son la presencia de una masa blanca pseudogliomatosa en el polo posterior (habitualmente en la zona macular y ocasionalmente afectando al nervio óptico), pliegues retinianos, desprendimiento de retina hemorrágico perilesional, neovascularización intralesional y hemorragias subretinianas. Deben excluirse la toxoplasmosis, el síndrome de presunta histoplasmosis ocular y las membranas neovasculares subretinianas idiopáticas.

El granuloma periférico puede tener unas manifestaciones más discretas, que retrasan la edad de diagnóstico (de 6 a 40 años). La localización, anterior al ecuador, suele ser temporal (hasta 90%). La transformación pseudoquística del vítreo periférico es un signo específico de esta forma de afectación. Pueden existir pliegues retinianos, tractos vítreos, desprendimiento de retina, arrastre de papila y vasos, y parsplanitis asociada (fig. 2). El diagnóstico diferencial incluye los pliegues congénitos retinianos, la vitreoretinopatía exudativa familiar y la parsplanitis.

También se han descrito casos de papilitis (Smith, Bird y Curtin, en 1970) y casos de DSUN (13) (neuroretinitis unilateral subaguda difusa).

Las causas principales de pérdida de visión son la vitritis severa, el edema macular cistoide y el desprendimiento de retina traccional.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de toxocariasis se realiza con el examen histopatológico y la identificación morfológica y morfométrica de la larva secundaria en muestras de tejidos infectados o por PCR para la detección del DNA del parásito en el tejido. Sin embargo, la dificultad de obtener muestras que contengan larvas ha fomentado el desarrollo de técnicas inmunológicas para el diagnóstico.

Inmunodiagnóstico

En la mayor parte de los casos, los test de laboratorio se basan en la demostración de anticuerpos



Fig. 2: Granuloma extenso afectando periferia y polo posterior en paciente del altiplano boliviano. Obsérvese la existencia de un DR exudativo asociado, así como cambios pigmentarios retinianos y depósitos lipóideos. Serología positiva para *T. Canis*.

específicos anti-Toxocara en el suero o en los fluidos intraoculares del sujeto a diagnosticar. Se han utilizado diferentes exámenes para la toxocariasis desde que se describió por vez primera: reacción intradérmica, fijación del complemento, hemaglutinación indirecta, inmunodifusión, inmunoprecipitación de las larvas, inmunofluorescencia directa e indirecta,

radioinmunoensayo, pero el más usado ha sido el test inmunoenzimático (ELISA) (14). Los antígenos más usados en todos estos tests son extractos somáticos de larvas o gusanos adultos, secciones de gusanos y productos metabólicos de larvas mantenidas en cultivo. Las diferencias antigénicas de estos preparados justifican las grandes diferencias en sensibilidad y especificidad. También se han empleado antígenos TES recombinantes para el uso en diagnóstico sérico (TES-30, que corresponde al antígeno TES de 30kDa, y TES-120), que disminuyen las reacciones cruzadas con otros helmintos (15).

Inmunoblotting

A las 26 semanas de la infección, aparecen en el «Western blotting» unas bandas de bajo peso molecular. De entre las bandas que aparecen entre 32 y 140 kDa, la franja de bajo peso entre 24 y 35 kDa, fueron las de mayor especificidad (16) (fig. 3).

El Western Blot ofrece valores mayores de especificidad, útiles en poblaciones tropicales, donde la especificidad del ELISA puede verse afectada por reacción cruzada con otras infecciones helmínticas, como por ejemplo el *Baylisascaris procyonis* (17).



Fig. 3: Aspecto postoperatorio de la paciente anterior. Se realizó tratamiento médico con albendazol y corticoides sistémicos y posteriormente vitrectomía posterior. Se observa reaplicación de la retina, con lesiones cicatriciales pigmentadas a nivel del granuloma previo.

El mayor problema de los test serológicos es que no pueden ser empleados para diferenciar una infección en curso de una infección pasada (18).

En algunos casos se calculan las concentraciones séricas de la subunidad soluble de CD23, una proteína de 45 kDa que se encuentra en la superficie de los eosinófilos, macrófagos y algunas células C citotóxicas y juega un papel fundamental en la regulación de la síntesis de IgE y la respuesta inmune a helmintos. Esta proteína también se encuentra elevada en casos de leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia, síndrome de hiper-IgE y después de trasplantes de médula ósea.

Sin embargo en la LMO, el recuento de eosinófilos tan sólo esporádicamente supera las 400 células por microlitro (rango normal de 0 a 440) y los títulos de anticuerpos son bajos o incluso negativos, ya que la infección ocular no conduce a una estimulación general del sistema inmune del individuo. Los títulos de anticuerpos en vítreo y acuoso están elevados con respecto a los séricos (tanto los anticuerpos IgG para toxocara, como los niveles totales de IgE) por lo que el cociente de Goldmann-Witmer podría elevar la rentabilidad diagnóstica de los tests. Mientras que en la LMV el suero se diluye a 1:32 para el diagnóstico, autores como Pollard, recomiendan la dilución 1:8 para vítreo y acuoso para aumentar el rendimiento de las pruebas (19).

Técnicas de imagen e histopatología

La ecografía en los casos de LMO puede revelar masas periféricas hiperecogénicas, bandas vítreas y desprendimientos de retina traccionales (20).

En los casos en que ha podido realizarse la biopsia, aparecen lesiones granulomatosas con un número elevado de eosinófilos y neutrófilos, y, en ocasiones, restos de larva muerta.

TRATAMIENTO

La prevención de la infección es la intervención más importante, mediante tratamiento periódicos de las mascotas y reduciendo el contacto entre los niños y zonas contaminadas. Una vez que la infección se ha establecido, debe intentar sopesarse los beneficios y riesgos de un tratamiento. En muchas ocasiones, los granulomas periféricos son asintomáticos y no requieren tratamiento.

Los benzimidazólicos (tiabendazol, mebendazol y albendazol) y la dietilcarbamecina han demos-

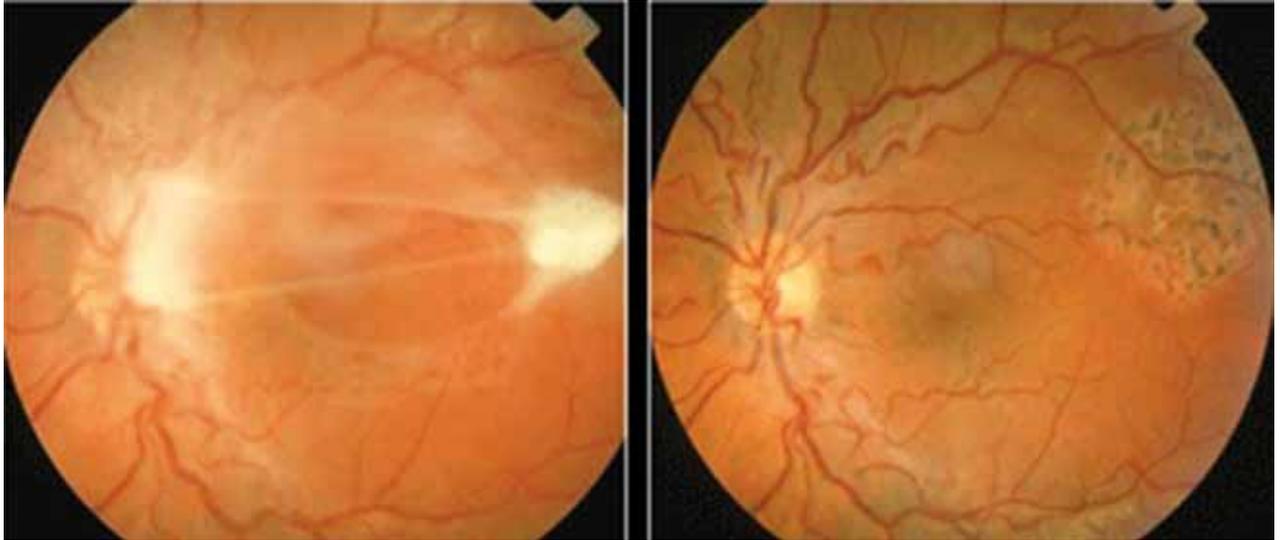


Fig. 4: Excelente resultado quirúrgico de un caso de toxocariasis ocular. Extirpación del granuloma y retirada de las membranas epirretinianas. AV al diagnóstico: 0,2; AV postoperatoria: 0,8. Extraído de referencia 26.

trado eficacia en los modelos animales (21). El albendazol se emplea a dosis de 10-15 mg/kg/día en dos tomas diarias durante 15 días o tiabendazol a dosis de 25 mg/kg/día en tres tomas diarias en 2 ciclos de siete días. La preferencia por el albendazol se debe a su mayor absorción que el mebendazol y una menor tasa de efectos adversos que el tiabendazol. Se postula que un tratamiento con tiabendazol o dietilcarbamazepina podría aumentar la reacción inflamatoria al provocar la muerte de las larvas. Los corticoides sistémicos (hasta 1 mg/kg/día de prednisona) o periorbitales se utilizan para disminuir este efecto al combinarlos con agentes antihelmínticos, o aisladamente, para controlar casos de vitritis y prevenir la formación de membranas vitreoretinianas traccionales.

La demostración en modelos animales de supervivencia del helminto en los tejidos de más de diez años y la relación directa entre el tiempo de infección y el compromiso ocular y de sistema nervioso central puede ser una justificación para el tratamiento de pacientes infectados asintomáticos con eosinofilia elevada, para disminuir el riesgo de desarrollar lesiones oculares (22), aunque la eficacia de estos antihelmínticos en el cuadro ocular no ha sido claramente demostrada (23). La dietilcarbamazepina ha demostrado su capacidad de penetración intraocular en los casos de oncocercosis por lo que podría ser el tratamiento de elección para casos de LMO, aunque su acción podría ser inhibida por corticoides, con lo que su administración conjunta no estaría recomendada (24,25). Para los limitados casos de afectación

ocular y visceral conjunta (8), algunos autores proponen hasta tres ciclos de diez días de albendazol a dosis de 15 mg/kg/día separados entre sí cuatro semanas, para eliminar todas las larvas y reducir el riesgo de reactivación.

La cirugía vitreoretiniana se utiliza principalmente para resolver desprendimientos de retina y para restaurar transparencia de medios en casos de opacidad importante (26) (fig. 3). Hasta un tercio de casos quirúrgicos pueden desarrollar desprendimientos de retina secundarios debido a la inflamación postquirúrgica persistente. Cuando las larvas son visibles y móviles, puede plantearse el tratamiento directo con láser, también con corticoides asociados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Won, K. Y., D. Kruszon-Moran, P. M. Schantz, And J. L. Jones. 2008. National Seroprevalence And Risk Factors For Zoonotic Toxocara Spp. *Infection. Am. J. Trop. Med. Hyg.* 79: 552-557.
2. Bass, J.L.; Mehta, K.A.; Glickman, L.T. &Eppes, B.M. - Clinically InapparentToxocaraInfection In Children. *New Engl. J. Med.*, 308: 723-724, 1983.
3. Taylor, M.R.H.; Keane, C.T.; O'Connor, P.; Girdwood, R.W.A., Smith, H. - Clinical features of covert toxocariasis. *Scand. J. infect. Dis.*, 19: 696-699, 1987.
4. Souza RF, Cavalcanti VC, Ribeiro L, Ramos J, et al. Prevalence and risk factors of human infection by Toxocara in Salvador, State of Bahia, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44: 516-519.
5. Nichols, R.L. - The etiology of Visceral Larva Migrants. *J. Parasit.*, 42: 349-362, 1956.

6. Maetz HM, Kleinstein RN, Federico D, Wayne J. Estimated prevalence of ocular toxoplasmosis and toxocariasis in Alabama. *J Infect Dis* 1987; 156: 414.
7. Benítez del Castillo JM; Herreros G, Guillén JL. Bilateral ocular Toxocariasis demonstrated by aqueous humor enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 514-6.
8. Paul M, Stefaniak J, Twardosz-Pawlik H, Pecold K. The co-occurrence of *Toxocara* ocular and visceral larva-migrans syndrome: a case series. *Cases Journal* 2009.
9. Maffrand R, Ávila-Vázquez M, Príncipe D, Alasia P. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64: 595-604.
10. Stewart JM, et al. Prevalence, clinical features, and causes of vision loss among patients with ocular toxocariasis. *Retina* 2005; 25: 1005-13.
11. Wilkinson CP, Welch RB. Intraocular toxocara. *Am J Ophthalmol* 1971; 71: 921-30.
12. Shields JA, Parsons HM, Shields CL, et al. Lesions simulating retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991; 28: 338-40.
13. de Souza EC, Nakashima Y. Diffuse unilateral subacute neuroretinitis. Report of transvitreal surgical removal of a subretinal nematode. *Ophthalmology* 1995; 102: 1183-6.
14. Chieffi PP, Santos SV, Queiroz ML, Lescano SAZ. Human toxocariasis: contribution by Brazilian researchers. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2009; 51: 301-308.
15. Fong, M.Y; Lau, Y.L.; Init, I. et al. - Recombinant expression of *Toxocara* excretory-secretory antigens TES-120 in *Escherichia coli*. *Southeast Asian J. trop. Med. publ. Hlth*, 34: 723-726, 2003.
16. Akao, N, Kondo K, Okamoto T, Yoshimura H. - Antigenic analysis of excretory products of 2nd stage larvae of *Toxocara canis* and the antigen recognition in the course of infection. *J. Parasit.*, 32: 551-558, 1983.
17. Dangoudoubiyam S, Kazacos KR. Differentiation of Larva Migrans Caused by *Baylisascaris procyonis* and *Toxocara* Species by Western Blotting. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16: 1563-68.
18. Logar J, Soba B, Kraut A, Stirn-Kranjc. Seroprevalence of *Toxocara* antibodies among patients suspected of ocular toxocariasis in Slovenia. *Korean J Parasitol* 2004; 42: 137-140.
19. Pollard ZF, Jarret WH, Hagler WH, et al. - ELISA for diagnosis of ocular toxocariasis. *Ophthalmology* 1979; 86: 743-749.
20. Wan WL, Cano MR, Pince KJ, Green R. Echographic characteristics of ocular toxocariasis. *Ophthalmology* 1991; 98: 28-32.
21. Magnaval JF, Glickman L, Dorchie P, Morassin B. Highlights of human toxocariasis. *Korean J Parasitol* 2001; 39: 1-11.
22. Altcheh J, Nallar M, Conca M, Biancardi M, Freilij H. Toxocariasis: aspectos clínicos y de laboratorio en 54 pacientes. *An Pediatr (Barc)*. 2003; 58: 425-31.
23. Bertelmann E, Velhagen KH, Pleyer U. Ocular toxocariasis. From biology to therapy. *Ophthalmologie* 2007; 104: 35-39.
24. Dadzie KY, Bird AC, Awadzi K, Schulz-Key H, Gilles HM, Aziz MA. Ocular findings in a double-blind study of ivermectin versus diethylcarbamazine versus placebo in the treatment of onchocerciasis. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 78-85.
25. Maizels RM, Denham DA. Diethylcarbamazine (DEC): immunopharmacological interactions of an anti-filarial drug. *Parasitology* 1992; 105: S49-S60.
26. Singh A, Cunningham ET, Stewart J. Detection and treatment of ocular toxocariasis. Review of ophthalmology 2007 (jan). Acceso online: http://www.revophth.com/issue_toc/i/1297/.

Capítulo 8

BORRELIOSIS DE LYME

Joseba Iñaki Artaraz Beobide, Alejandro Fonollosa Calduch

INTRODUCCION

La Borreliosis de Lyme (BL) o enfermedad de Lyme es una enfermedad multisistémica causada por *Borrelia burgdorferi* y transmitida por garrapatas. Produce manifestaciones dermatológicas, articulares, cardíacas, neurológicas y ocasionalmente oftalmológicas. El curso clínico se ha dividido en varias etapas y el tratamiento puede ser complejo, sobre todo en las fases tardías de la enfermedad. El diagnóstico es clínico, apoyado en pruebas serológicas. A pesar de que han transcurrido más de 30 años desde su descripción, todavía hay polémica respecto al diagnóstico y tratamiento, debido probablemente a la diversidad de manifestaciones clínicas entre distintos sujetos y en diferentes zonas geográficas.

ETIOLOGIA/EPIDEMIOLOGIA (3,4)

La Borreliosis de Lyme se reconoció en el condado de Old Lyme en Connecticut (1) en 1975. Se trataba de niños con artritis mono o pauciarticular asociada a eritema migrans con antecedentes de picadura por garrapata. El agente causal, *Borrelia burgdorferi* (2), se descubrió en 1982 y su genoma fue secuenciado en 1997. Se trata de una bacteria Gram negativa que pertenece al género de las borrelias dentro de la familia de las espiroquetas (al igual que el treponema causante de la sífilis). La *B. burgdorferi* es un complejo (*B. burgdorferi sensu lato*) que se puede dividir en al menos 8 genoespecies de las cuales 3 son patógenas en Europa: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* y *B. afzelii*.

El vector transmisor de la enfermedad son las garrapatas del género *Ixodes* en cuyo intestino vive la *B. burgdorferi*. La transmisión depende del ciclo vital de las garrapatas que a su vez depende de la distribución geográfica de sus huéspedes reservorio. Hay

distintos tipos de *Ixodes* en diferentes localizaciones geográficas (*I. scapularis* e *I. pacificus* en EEUU e *I. ricinus* en Europa) pero en general habitan zonas boscosas y de matorral en climas templados y con una humedad relativamente alta.

La BL es endémica en EEUU en el noreste y en la costa pacífica. En Europa, fundamentalmente en el este, Centroeuropa y Escandinavia. También está presente en Asia, principalmente en China y el norte de Japón. En España la incidencia es baja pero la mayoría de casos se dan en la mitad norte: la cornisa cantábrica desde Galicia al País vasco, norte de Castilla y Cataluña (5,6).

Las garrapatas *Ixodes* tienen un ciclo vital de unos 2 años que comprende 3 fases: larva, ninfa y adulta. Los huéspedes reservorio en las fases inmaduras son en general pequeños mamíferos como roedores, pero también reptiles (lagartos y lagartijas) e incluso aves. En la fase adulta suelen parasitar mamíferos más grandes como ganado bovino, vacuno y equino. Los humanos son huéspedes accidentales al ser picados en el campo, generalmente por ninfas, más difíciles de distinguir que las adultas por su pequeño tamaño. La mayoría de casos se dan en primavera y verano.

La INCIDENCIA publicada de la BL ha aumentado considerablemente año tras año. En EEUU hubo más de 30.000 casos en 2010, la mayoría de ellos en los estados del Noreste, medio oeste y norte de la costa pacífica. Por ejemplo, en Connecticut la incidencia anual osciló entre 50 y 87 casos/100.000 habitantes entre 2005 y 2010 (<http://www.cdc.gov/lyme>). En Europa la BL es de declaración obligatoria solamente en unos pocos países por lo que la incidencia real no se conoce. Se estiman incidencias anuales de 155 casos/100.000 habitantes en Eslovenia, de 130 en Austria, de 80 en el sur de Suecia y de 30 en Suiza, por poner unos ejemplos (<http://www.eucalb.com>). En España se desconoce la incidencia real pero es muy baja,

menos de 1 caso/100.000 habitantes por año. El aumento de incidencia se postula que podría deberse a varias causas; por una parte un aumento de la tasa de diagnóstico por la mayor conciencia del público y la clase médica, tal vez también un cambio en los hábitos de la población con una mayor exposición al agente causal pero posiblemente también por un aumento en la distribución geográfica del agente causal secundario al cambio climático (la zona endémica se ha extendido hacia el norte en Europa y en América).

PATOGENIA (4)

Para que se transmita la *Borrelia* es necesario que la garrapata se mantenga adherida al huésped entre 48 y 72 horas. Las proteínas antigénicas de superficie de esta bacteria, dan lugar a su trofismo tisular y contribuyen a la compleja patogenia de la BL.

Las garrapatas se infectan con *B. burgdorferi* al alimentarse de un huésped reservorio infectado (normalmente un pequeño roedor). La espiroqueta permanece en el intestino medio de la garrapata para el resto de su vida. Cuando vuelve a alimentarse (por ejemplo en un humano), la *Borrelia* tiene que replicarse y alcanzar las glándulas salivares de la garrapata para poder infectar al nuevo huésped (eso explica que se requieran 2-3 días para poder infectar a un



Fig. 1.

humano). Una vez que la espiroqueta infecta al huésped humano pueden ocurrir varias cosas:

- El sistema inmune elimina la infección. La persona no tiene clínica pero sí serología positiva.
- La espiroqueta se disemina por invasión directa por la piel (eritema migrans) o por la sangre produciendo manifestaciones sistémicas o induciendo una respuesta inmune que está implicada en algunas manifestaciones clínicas (artritis, uveítis).

La interacción entre la bacteria y el sistema inmune es muy compleja y está mediada por la activación o inactivación selectiva de diversas proteínas antigénicas de superficie de la bacteria (OspA, OspC) y por factores genéticos del huésped (se conocen diversos HLA que predisponen a manifestaciones clínicas diferentes). Las manifestaciones clínicas de la BL también están relacionadas con las distintas genoespecies de *Borrelia* que se encuentran en localizaciones geográficas diferentes, lo que explicaría la variabilidad clínica entre Europa y EEUU por ejemplo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS SISTÉMICAS (4,7)

Aunque la infección por *B. burgdorferi* puede ser asintomática, lo más habitual es una afectación multisistémica. La clínica transcurre en tres fases diferenciadas, con periodos asintomáticos, lo que recuerda a la sífilis, otra infección por espiroquetas. La fase precoz se caracteriza por afectación cutánea, el **eritema migrans**. La fase de diseminación hematogena produce manifestaciones cutáneas, articulares, neurológicas y cardíacas. En algunos pacientes no tratados se desarrolla una fase tardía o persistente, típicamente años después de la infección inicial, con afectación cutánea, artritis y neuroborreliosis más severa.

1. Fase Precoz:

El 80-90% de los pacientes desarrollan **eritema migrans**, una lesión eritematosa localizada en el punto de picadura de la garrapata, de 2 a 28 días después de la picadura (fig. 1). La lesión aumenta de tamaño gradualmente y se va aclarando por el centro, dejando una pápula eritematosa circular con el centro claro en forma de diana. El tamaño varía de 5 a 30 cm y no suele ser muy dolorosa. Normalmente se asocia a síntomas pseudogripales como cefalea, fiebre, malestar, mialgia y a linfadenopatía regional. Sin tratamiento cura espontáneamente en semanas o meses.

2. La segunda fase o de diseminación aparece semanas o meses más tarde. Coincide con la diseminación hematogena de la bacteria causal.

Manifestaciones cutáneas: Eritema migrans múltiple alejado de la picadura inicial de la garrapata, que

a veces se asocia a síndrome pseudogripal y a astenia crónica incapacitante (más frecuente en EEUU).

En Europa es frecuente la aparición de **linfocitoma cutis**, una lesión nodular rojo-azulada, no dolorosa que aparece en el lóbulo de la oreja o el pezón.

Manifestaciones articulares: Es frecuente la aparición de artritis inflamatoria recurrente. Varios episodios de una semana de duración a lo largo de varios años que en general ceden incluso sin tratamiento. Más frecuente en EEUU.

Manifestaciones neurológicas: Afectan al 15% de pacientes. Son frecuentes las parálisis de pares craneales, sobre todo el facial (puede ser bilateral) y los motores oculares (más frecuente el VI par). Más raro es la aparición de meningitis linfocitaria (normalmente leve), de mononeuritis periférica o de meningoradiculitis.

Manifestaciones cardíacas: Unos pocos pacientes desarrollan bloqueo auriculoventricular, miocarditis o miocardiopatía dilatada.

Otras manifestaciones más raras: en menos del 10% de los pacientes se produce hepatitis o uveítis.

3. Fase tardía o persistente: Puede aparecer en algunos pacientes no tratados o mal tratados, semanas o incluso años después de la infección inicial; por lo que con frecuencia no se recuerda la picadura de garrapata. Aparecen diversas manifestaciones cutáneas, articulares o neurológicas.

Acrodermatitis crónica atrófica: Lesión azulada atrófica de predominio en parte distal de las extremidades que se ve en mujeres mayores. Más frecuente en Europa.

Artritis crónica: Artritis erosiva que responde sólo parcialmente al tratamiento antibiótico. Afecta sobre todo a la rodilla.

Afectación neurológica tardía: Neuropatías crónicas que se manifiestan con parestesias o dolor que a veces es severo. Encefalopatía subaguda o crónica que se manifiesta como disfunción cognitiva o como síndrome de fatiga crónica tipo fibromialgia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS OCULARES (8,9)

Al igual que las manifestaciones sistémicas, las manifestaciones oculares son muy diversas y varían en función del estadio de la enfermedad. No hay presentaciones patognomónicas (al igual que ocurre con la sífilis) por lo que se requiere un alto grado de sospecha clínica para diagnosticar una BL en base a la afectación ocular. La inflamación ocular afecta a menos del 5% de los pacientes con BL y en general se produce en las fases tardías de la infección por lo que con frecuencia no se recuerda el antecedente de picadura por garrapata.

1. Fase precoz:

En las fases iniciales de la infección y coincidiendo con el eritema migrans y el cuadro pseudogripal, a veces aparece una **conjuntivitis** folicular (aproximadamente en un 10%). También se ha descrito epiescleritis en esta fase aunque es más característica de la fase tardía de la enfermedad.

2. Fase de diseminación:

En esta fase lo más característico es la afectación **neurooftalmológica**. La parálisis de pares craneales se ha descrito desde hace tiempo. El más afectado el **facial** (VII). Hasta un tercio son bilaterales y responden a tratamiento antibiótico. También se afectan los motores oculares, sobre todo el **VI par**. Se pueden afectar varios pares simultáneamente. La patogenia puede ser por infección directa del nervio, inflamación o de forma secundaria a hipertensión craneal.

El nervio óptico se afecta con frecuencia. Se han descrito **papilitis, neuritis óptica y papiloedema** secundario a meningitis. También se han descrito en la literatura varios casos de **neurorretinitis** asociados a BL.

Uveítis: Se han visto casos de uveítis anterior, intermedia, posterior y panuveítis. Algunos autores manifiestan que la localización más frecuente es la **uveítis intermedia**, con vitritis severa y a veces asociada a uveítis anterior (10,11).

En cuanto a la afectación posterior, hay casos de coroiditis, vasculitis retiniana y neurorretinitis. Se han descrito 2 casos de neovascularización coroidea asociados a BL (12).

En relación a la clínica, los pacientes manifiestan fotofobia y dolor en uveítis anteriores, pero lo más frecuente son las miodesopsias y la pérdida visual en uveítis posteriores e intermedias.

También se han visto casos de inflamación orbitaria con proptosis y diplopía y un caso de escleritis posterior (13).

3. Fase tardía:

Lo más característico en esta fase es la **queratitis**. Se aprecian infiltrados estromales y subepiteliales y no se asocia a neovascularización. Es frecuente que se asocie a **epiescleritis**. Se postula que la causa es inmunológica porque la queratitis responde al tratamiento con corticoides tópicos. Los pacientes refieren con frecuencia fotofobia y borrosidad visual.

DIAGNÓSTICO (14,15)

– **El diagnóstico puede hacerse clínicamente si hay Eritema migrans típico y un antecedente de picadura de garrapata.**

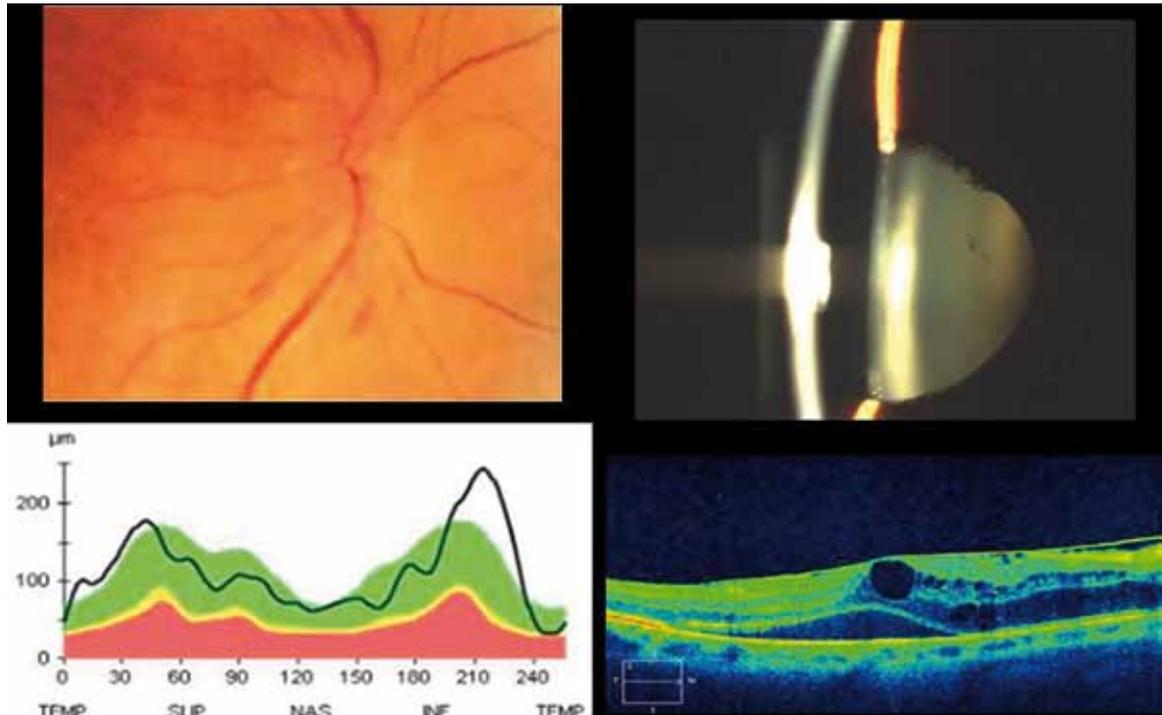


Fig. 2. Varón de 56 años con antecedentes de picadura por garrapata y artritis de hombro recidivante. Antecedente de uveítis anterior aguda recurrente en ojo derecho. Acude con disminución de AV unilateral y presenta papilitis, edema macular y desprendimiento neurosensorial asociado a membrana epiretiniiana. Serología a *B. burgdorferi* positiva en suero y en LCR.

– Como pruebas serológicas se recomienda un test doble: ELISA seguido de Western-blot.

- Neuroborreliosis: detectar anticuerpos en LCR.
- No está claro el papel del cultivo y de la PCR.

No hay una prueba de laboratorio definitiva por lo que el diagnóstico de esta enfermedad es complejo; eso explica que en todos los estudios epidemiológicos, un porcentaje importante de los casos se clasifiquen como «probables». Requiere criterios clínicos y serológicos pero la interpretación de los resultados es compleja por lo que conviene consultar con microbiología.

Un eritema migrans típico con un antecedente de picadura de garrapata es criterio diagnóstico. No se necesitan pruebas de laboratorio y se debe tratar. El problema es que hay presentaciones atípicas y que el diagnóstico diferencial es largo. Lo característico del eritema migrans es el aumento de tamaño de la lesión a lo largo de semanas. Las picaduras de insectos normalmente aparecen en días y desaparecen pronto. Hay otras lesiones cutáneas que se pueden confundir con eritema migrans como la urticaria, eritema multiforme, erisipela, celulitis y eczema numular. Conviene consultar con dermatología.

La *B. burgdorferi* se puede **cultivar**, generalmente de lesiones cutáneas, pero el proceso es complejo y hoy día se reserva a trabajos de investigación.

Serología

Sin un antecedente de picadura de garrapata y unas manifestaciones clínicas típicas es complejo realizar un diagnóstico de BL porque las pruebas serológicas no tienen una sensibilidad y especificidad muy altas.

En EEUU el CDC (Centers for Disease Control and Prevention) y en Europa la DGHM (Sociedad Alemana para Higiene y Microbiología) recomiendan utilizar un sistema doble: screening mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) o ELISA y confirmarlo mediante western blot o inmunoblot.

Se utiliza preferentemente **ELISA** por ser más sensible que IFI. La IgM es positiva de 2 a 6 semanas después del contacto. La IgG es positiva a partir de 3-4 semanas tras la infección. Solamente es positiva en un 70-80% de los casos.

El Western blot es en general más sensible y más específico pero también más caro, por lo que se usa como prueba confirmatoria. La interpretación en Europa es más difícil porque hay varias especies implicadas en la BL, a diferencia de EEUU donde solamente se conoce la *B. burgdorferi sensu stricto* (16).

Si hay sospecha de neuroborreliosis se pueden detectar anticuerpos en LCR con ambas pruebas, ELISA y Western blot.

Las limitaciones de la serología se deben a la falta de especificidad de los tests disponibles comercialmente. Puede haber falsos positivos por *Treponema pallidum*, otros treponemas y otras espiroquetas saprófitas de la flora humana normal.

En zonas endémicas es posible tener serología positiva en personas asintomáticas. Y en la infección pasada incluso bien tratada pueden persistir títulos altos de IgG durante años sin que signifique infección persistente.

PCR

Se utiliza para detectar DNA de *B. burgdorferi* en muestras de piel, líquido sinovial, LCR y orina. La especificidad es cercana al 100% pero la sensibilidad todavía es baja. Otro problema es que las técnicas no están estandarizadas por lo que los resultados varían en distintos laboratorios. Además, la presencia de DNA de la bacteria no significa infección activa. Es posible que en el futuro sea una técnica más útil si mejora la sensibilidad.

TRATAMIENTO (14,17)

– **Es necesaria una coordinación entre distintas especialidades: oftalmología, enfermedades infecciosas, neurología, ...**

– **La mayoría de los casos se curan con tratamiento apropiado.**

– **Las recomendaciones de tratamiento varían según la fase de la infección.**

– **La enfermedad aguda se trata con antibióticos orales. La enfermedad diseminada y la neuroborreliosis requieren tratamiento intravenoso.**

Puede haber casos asintomáticos con serología positiva después de una picadura de garrapata que no hay que tratar. Sin embargo, todos los casos sintomáticos se deben tratar con antibióticos para evitar progresión a fases tardías. La elección del antibiótico dependerá de políticas locales en relación a recomendaciones nacionales, consideraciones económicas, disponibilidad de antibióticos, etc.

Los estudios controlados indican que los regímenes de tratamiento más cortos son preferibles a los más largos.

Un porcentaje pequeño de pacientes no responden satisfactoriamente al tratamiento. A veces hay recurrencias y se requiere una segunda tanda de antibióticos.

En cuanto a la artritis, si persiste después de un tratamiento prolongado (se cree que debido a me-

canismos autoinmunes) se recomienda tratamiento antiinflamatorio o incluso quirúrgico (sinovectomía). Los pacientes con BL «crónica» o síndrome post-BL que presentan dolor musculoesquelético, fatiga crónica y/o síntomas neurocognitivos no mejoran con tratamientos antibióticos prolongados. Se recomienda tratamiento sintomático (18).

Aunque hay varios protocolos, seguiremos las recomendaciones de EUCALB (European Concerted Action on Lyme Borreliosis).

Eritema migrans

Doxiciclina oral 2x100 mg 14 días (10-21). No en embarazadas y niños menores de 8 años.

Amoxicilina oral 3x500-1000 mg 14 días (10-21).

Cefuroxima oral 2x500 mg 14 días (10-21).

Neuroborreliosis

Ceftriaxona iv 2g al día 14 días (10-30).

Penicilina G iv 20Mio 14 días (10-30).

Doxiciclina oral 2x100 mg 21 días (14-30).

Artritis (intermitente o crónica) y cardioborreliosis

Doxiciclina oral 2x100 mg 21 días (14-30).

Amoxicilina oral 3x500-1000 mg 21 días (14-30).

Ceftriaxona iv 2g al día 21 días (14-30).

Acrodermatitis crónica atrófica

Ceftriaxona iv 2g al día 21 días (14-30).

Doxiciclina oral 2x100 mg 21 días (14-30).

Amoxicilina oral 3x500-1000 mg 21 días (14-30).

Manifestaciones oculares

El tratamiento está basado en series de casos. Aunque hay controversia, en general se considera que la inflamación intraocular es una posible manifestación de neuroborreliosis y se debería tratar con las mismas pautas. Es conveniente una evaluación neurológica para descartar afectación del SNC. Si no la hay podría comenzarse con tratamiento oral, pero si no hay mejoría clínica es necesario tratamiento intravenoso.

La uveítis anterior, queratitis y epiescleritis se pueden tratar con corticoides tópicos. En cuanto a la uveítis intermedia y posterior algunos autores recomiendan asociar al tratamiento antibiótico, corticoides orales (8).

PREVENCIÓN

Actualmente no hay ninguna **vacuna** comercializada para uso humano. Durante unos años sí la hubo pero su eficacia era limitada y fue retirada del mercado. Hay muchos proyectos de investigación en marcha para desarrollar una vacuna eficaz (19).

La mejor prevención consiste en evitar las picaduras de garrapatas en zonas endémicas: proteger brazos y piernas con ropa apropiada, evitar en lo posible zonas boscosas y de matorral, utilizar repelentes de insectos e inspeccionar la piel después de salidas por el campo. Si se detecta una garrapata, conviene extraerla lo antes posible utilizando unas pinzas. Intentar sujetar la garrapata lo más cerca posible de la piel a la que está adherida y tirar firmemente sin aplastarla.

No se recomienda tratamiento antibiótico profiláctico tras una picadura porque incluso en zonas endémicas, la probabilidad de contagio es muy baja (menor del 5%).

CONCLUSIONES

- La Borreliosis de Lyme es una enfermedad multisistémica causada por la *Borrelia burgdorferi* y transmitida por garrapatas del género *Ixodes*.
- Cursa en distintas fases, con periodos asintomáticos y recuerda a la sífilis. La lesión inicial característica es el *eritema migrans*.
- La incidencia en España es muy baja.
- La afectación ocular es rara. Puede producir clínica neurooftalmológica, uveítis e inflamación de la superficie ocular.
- El diagnóstico puede ser complejo y requiere información clínica apoyada por pruebas serológicas cuya interpretación es difícil.
- La afectación ocular normalmente se asocia a neuroborreliosis y requiere tratamiento intravenoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, Steele FM. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis Rheum.* 1977; 20(1): 7-17.
2. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease—a tick-borne spirochetosis? *Science.* 1982; 18; 216(4552): 1317-9.
3. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest.* 2004; 113(8): 1093-101. Review.
4. Bhatte C, Schwartz RA. Lyme disease: Part I. Advances and perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64(4): 619-36; quiz 637-8. Review.
5. Guerrero A, Escudero R, Martí-Belda P, Quereda C. Frecuencia de las manifestaciones clínicas de la Borreliosis de Lyme en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1996; 14(2): 72-79.
6. Guerrero A, Escudero R, Martí-Belda P, Quereda C, Miramón J. Lyme borreliosis in Spain: a serological survey. *Clin Infect Dis* 1994; 18(3): 493-4.
7. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med.* 2001; 12; 345(2):1 15-25. Review.
8. Bodaghi B. [Ocular manifestations of Lyme disease]. *Med Mal Infect.* 2007; 37(7-8): 518-22.
9. Mikkilä HO, Seppälä IJ, Viljanen MK, Peltomaa MP, Karma A. The expanding clinical spectrum of ocular Lyme borreliosis. *Ophthalmology.* 2000; 107(3): 581-7.
10. Breeveld J, Rothova A, Kuiper H. Intermediate uveitis and Lyme borreliosis. *Br J Ophthalmol.* 1992; 76(3): 181-2.
11. Mikkilä H, Seppälä I, Leirisalo-Repo M, Immonen I, Karma A. The etiology of uveitis: the role of infections with special reference to Lyme borreliosis. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997; 75(6): 716-9.
12. Amer R, Brannan S, Forrester JV. Inflammatory choroidal neovascular membrane in presumed ocular Lyme borreliosis. *Acta Ophthalmol.* 2009; 87(3): 346-8.
13. Krist D, Wenkel H. Posterior scleritis associated with *Borrelia burgdorferi* (Lyme disease) infection. *Ophthalmology.* 2002; 109(1): 143-5.
14. Bhatte C, Schwartz R. Lyme disease: Part II. Management and prevention. *Am Acad Dermatol.* 2011; 64(4): 639-53.
15. Mikkilä H, Karma A, Viljanen M, Seppälä I. The laboratory diagnosis of ocular Lyme borreliosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999; 237(3): 225-30.
16. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis: a European perspective on diagnosis and clinical management. *Curr Opin Infect Dis.* 2009; 22(5): 450-4. Review.
17. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006; 1; 43(9): 1089-1134.
18. Marques A. Chronic Lyme disease: a review. *Infect Dis Clin North Am.* 2008; 22(2): 341-60.
19. Schuijt TJ, Hovius JW, van der Poll T, van Dam AP, Fikrig E. Lyme borreliosis vaccination: the facts, the challenge, the future. *Trends Parasitol.* 2011; 27(1): 40-7.

PAGINAS WEB RELEVANTES

- Centers for Disease Control and Prevention <http://www.cdc.gov/lyme>
 EU-CALB European Concerted Action on Lyme Borreliosis <http://www.eucalb.com>
 ECDC European Centre for Disease Prevention and Control <http://www.ecdc.europa.eu>

Capítulo 9

BRUCELOSIS OCULAR

Marina Mesquida, Víctor Llorens Belles, Alfredo Adán

INTRODUCCIÓN

La brucelosis es una zoonosis causada por la bacteria Gram negativa brucela. Dentro del género *Brucella* existen 4 patógenos humanos: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. canis* y *B. suis* (1). La mayoría de los casos en el mundo son causados por *B. melitensis*, el más virulento de estos patógenos. La infección es transmitida por los animales domésticos a los humanos por contacto directo, a través de productos animales contaminados (leche, derivados lácteos o carne poco cocinada) y por inhalación de partículas infecciosas (1). Brucela ha desarrollado varias formas de evadir el sistema inmunitario humano y produce una enfermedad que suele ser remitente-recurrente o crónica (2). La distribución geográfica de la enfermedad es cambiante, con nuevos focos emergentes en varios países en vías de desarrollo. Además, brucelatiene el potencial de ser usada como arma de guerra bacteriológica, dado que es fácilmente cultivable en el laboratorio en forma de aerosol. Se requiere un régimen terapéutico prolongado con una combinación de antibióticos para evitar las recurrencias y las complicaciones derivadas de la enfermedad (2).

EPIDEMIOLOGÍA

La brucelosis es una zoonosis que afecta principalmente a los animales domésticos (vacas, cabras, ovejas y cerdos). Puede afectar secundariamente a los humanos, sobre todo a aquellos que viven, trabajan, están en contacto o ingieren productos derivados de los animales infectados (leche, queso, carne, sangre, etc.). Se trata de una septicemia cíclica, que se adquiere a través de heridas en la piel, por contacto directo de productos contaminados o por su

ingestión; también a través de la mucosa respiratoria por inhalación. Se ha descrito durante la atención de abortos de animales enfermos o por accidente en laboratorios bacteriológicos donde se trabaja con brucelas (5).

El Real Decreto 2210/95 por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica indica que, mediante el sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria, debe recogerse información numérica e individualizada de los casos de brucelosis. Esta información se complementa con la información recogida por otros subsistemas componentes del Sistema Básico de Vigilancia, como son la declaración de brotes o situación epidémica y el sistema de Información Microbiológica. La integración de la información producida mediante estos subsistemas permite conocer la evolución y comportamiento de la enfermedad en las personas.

La brucelosis humana es una enfermedad de declaración obligatoria en España desde el año 1943. Desde entonces, la curva secular de brucelosis describe ondas epidémicas interanuales con unos periodos que oscilan entre 10 y 14 años (6). La primera onda se produjo entre 1943 y 1955, con un pico de máxima incidencia en 1949, año en el que se comunicaron 5.494 casos (tasa de 19.83 por 100.00 habitantes). La segunda onda, de 1956 a 1977, presentó el pico en el año 1974 con 7.731 casos, con tasa de 21,78 por 100.000 habitantes. La tercera onda se prolongó desde 1978 a los primeros años noventa, presentando el pico máximo en 1984 con una tasa de 22,72 por 100.000 habitantes y 8.932 casos (6). Este patrón cíclico, multianual, se ha desvirtuado en las últimas décadas. La explicación a este cambio de tendencia estaría en la introducción de medidas de control en su reservorio principal el ganado ovino y caprino. La introducción de políticas comunitarias de

control de la enfermedad en rumiantes, recogidas y reguladas en la Decisión del Consejo 90/242/CEE2, dio lugar al diseño y desarrollo del Programa Nacional de Erradicación de la Brucelosis bovina, ovina y caprina (7). Los resultados del Programa Nacional de Erradicación de la Brucelosis, publicados por la Red de Alerta Sanitaria Veterinaria (RASVE) del Ministerio de Agricultura, indican que desde que se puso en marcha el programa han disminuido tanto la prevalencia de la enfermedad como el número de explotaciones en las que se detectan animales infectados (8). Así, en el año 1993, en el 28% de las explotaciones estudiadas estaba presente la enfermedad y el 2,92% de los animales testados eran positivos. Diez años después estas cifras se han reducido al 6,05% de establos con enfermedad y 0,88% de animales positivos (6). La incidencia de brucelosis en los últimos años ha descendido a niveles jamás alcanzados, iniciándose un periodo de inflexión en la curva, hasta los 100 casos del año 2011 (tasa de 0,22 por 100.000 habitantes) (9). Aunque clásicamente la distribución geográfica de la brucelosis se correspondía con las comunidades del centro de la península, en los últimos años son las regiones del sur las más afectadas, siendo las comunidades del cantábrico y del mediterráneo las que poseen tasas más bajas (9).

La brucelosis tiende a afectar a adultos jóvenes, con una ratio hombre-mujer de 2,6-1 (9).

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS

La brucelosis es una infección altamente contagiosa que no tiene síntomas ni signos patognómicos. El cuadro clínico sistémico se caracteriza por fiebre (que puede ser ondulante en la fase subaguda), artralgias, mialgias, anorexia, sudoración, cefalea, adenopatías, hepato-esplenomegalia y malestar general (10). El debut puede ser agudo o insidioso, iniciándose en las dos a cuatro semanas tras la inoculación. Después de un período variable, en un 15 a 20% de los enfermos no tratados y en 8 al 10% de los tratados, pueden producirse recaídas (11). Las recaídas suelen ocurrir en el primer año tras la infección. La mayoría de casos de recaída son secundarios a la realización de un tratamiento antibiótico inadecuado. En alrededor de 10% se pueden desarrollar complicaciones órgano-específicas (11): meningitis, encéfalo-mielitis, endocarditis, abscesos hepáticos, osteomielitis, abscesos paraespinales, espondilitis, sacroileítis, orqui-epididimitis, etc. (tabla 1). La letalidad de la infección es baja (2 a 3%). En algunos

TABLA 1. PRINCIPALES COMPLICACIONES SISTÉMICAS DE LA BRUCELOSIS

Osteoarticulares	Espondilitis Sacroileítis Artritis Abscesos paraespinales
Genitourinarias	Orquiepididimitis Prostatitis Nefritis
Gastrointestinales	Hepatitis Abscesos hepáticos Colecistitis Pancreatitis
Neurológicas	Meningitis Meningoencefalitis Mieloradiculitis
Cardiovasculares	Endocarditis Pericarditis Miocarditis
Hematológicas	Leucopenia Pancitopenia

enfermos, a veces en plazos muy alejados del cuadro inicial, no se puede demostrar una evidencia objetiva de enfermedad activa. Sin embargo, siguen padeciendo manifestaciones derivadas de la enfermedad que en conjunto se denominan «brucelosis crónica».

MANIFESTACIONES OCULARES

La afectación ocular es una manifestación relativamente poco frecuente de la brucelosis sistémica, afectando en torno al 20% de los pacientes, aunque este porcentaje varía en las diferentes series (12-17). Se han publicado en la literatura una amplia variedad de complicaciones oculares en los pacientes con brucelosis. La afectación ocular puede producirse en cualquier estadio de la enfermedad, aunque se trata generalmente de una manifestación tardía. La brucelosis ocular no tiene hallazgos oftalmológicos específicos. Puede afectar tanto al segmento anterior como al segmento posterior del ojo. Puede manifestarse en forma de dacrioadenitis, epiescleritis, conjuntivitis, queratitis, uveítis (anterior, intermedia, posterior, panuveítis), neuritis óptica, neuroretinitis y otras formas de afectación neurooftalmológica (13,14) (tabla 2). Existen algunas publicaciones de casos de endoftalmitis endógena en los cuales *Brucella* spp. ha sido aislada en humor vítreo (15).

La uveítis es la manifestación predominante de la brucelosis ocular (16). Suele aparecer en las fa-

TABLA 2. FORMAS CLÍNICAS DE LA BRUCELOSIS OCULAR

Segmento anterior	Conjuntivitis Queratitis Epiescleritis Dacrioadenitis Uveítis anterior
Segmento posterior	Uveítis intermedia Uveítis posterior Panuveítis
Neurooftalmológicas	Neurorretinitis Neuritis óptica Neuropatía óptica Paresia de pares craneales III, IV, VI Papiledema

ses subaguda o crónica de la enfermedad. La uveítis posterior es la forma más frecuente (17), y se caracteriza por la presencia de celularidad escasa en la cámara vítrea, infiltrados corio-retinianos en polo posterior o periferia media y afectación de nervio óptico (fig. 1A,B). La angiografía fluoresceínica puede mostrar un llenado coroideo parcheado, con focos

hiperfluorescentes de retinitis y tinción tardía del disco óptico (fig. 2). La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica no invasiva muy utilizada para valorar el estado de la retina y del nervio óptico. Puede mostrar edema macular quístico, con o sin desprendimiento exudativo de la retina a nivel subfoveal. La OCT de capa de fibras nerviosas puede ser útil para diagnosticar si existe compromiso de nervio óptico (fig. 1C,D).

En un estudio realizado por Güngür y colaboradores (18) en el que examinaron a 147 pacientes con brucelosis, 38 enfermos (26%) tenían manifestaciones oculares. La más frecuente fue la conjuntivitis (17,7%), de tipo folicular y limitada a la conjuntiva palpebral. Las otras manifestaciones oculares encontradas fueron las siguientes: 4,1% uveítis anterior, 2,1% epiescleritis, 1,4% dacrioadenitis y 0,7% uveítis posterior con múltiples focos de coroiditis. La mayoría de los pacientes presentaban la enfermedad en su forma crónica.

En la serie publicada por Sungur y colaboradores de 132 enfermos con brucelosis (19), la afectación ocular fue encontrada en el 21% de los pacientes. La manifestación ocular más frecuente fue la uveítis. La

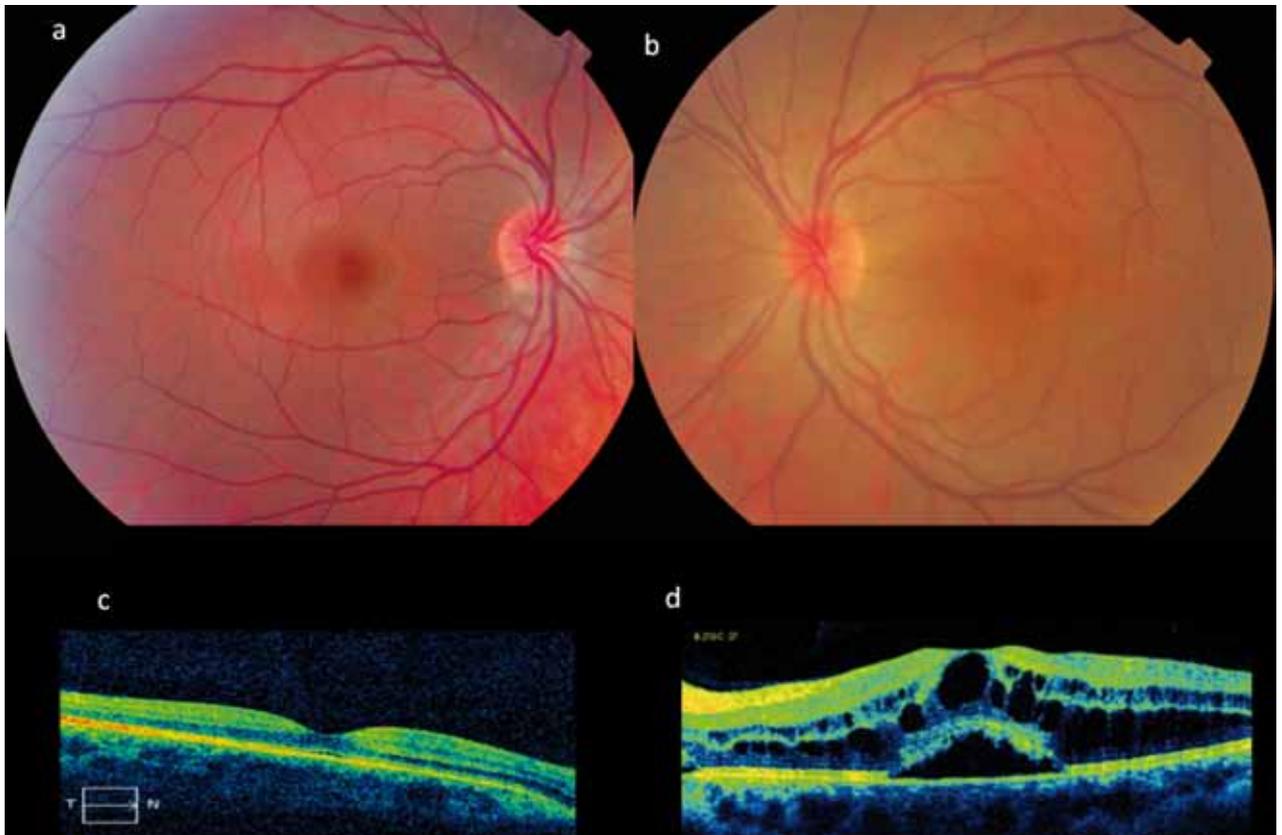


Fig. 1.

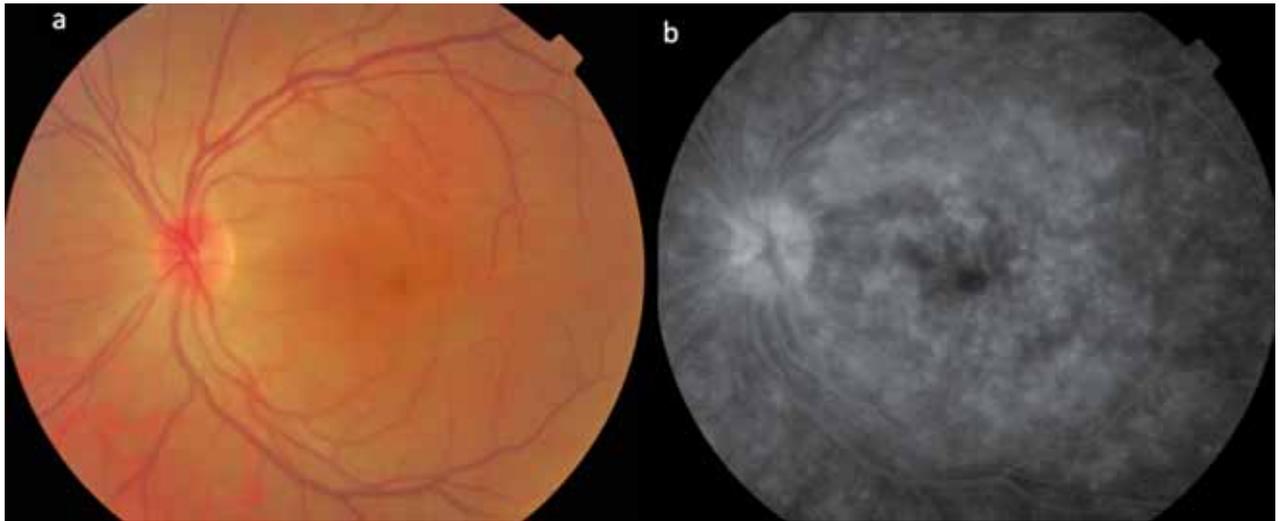


Fig. 2.

uveítis anterior fue el subtipo más frecuente (41%), seguido por la uveítis posterior en forma decoroiditis (32%) o hemorragias retinianas (9%) y por último la panuveítis (9%). El 41% de los pacientes con brucelosis ocular estaban en la fase aguda, mientras que la mayoría (59%) estaban en la fase crónica de la enfermedad. De forma interesante, todos los pacientes con uveítis anterior presentaban la infección en fase aguda, mientras que los pacientes con uveítis posterior o afectación de nervio óptico estaban en fase crónica. Este hallazgo podría indicar que las manifestaciones oculares podrían variar en función de la fase de la brucelosis.

En un estudio realizado por Rolando en Perú (20) en el que se revisaron 1.551 casos de brucelosis sistémica, se observaron manifestaciones oculares en tan sólo 52 casos (3,7%). La afectación ocular se producía con más frecuencia en la fase crónica de la enfermedad. La manifestación más frecuente fue la uveítis, encontrada en el 83% de los pacientes con brucelosis ocular. La uveítis posterior fue la forma más frecuente de uveítis (46%), seguida de la panuveítis. En cuanto a los síntomas sistémicos de los pacientes con brucelosis ocular, encontraron que las artralgias y la fiebre eran los síntomas más frecuentes, aunque en un 15% de los casos los pacientes estaban asintomáticos.

El compromiso del nervio óptico y de los nervios motores oculares también ha sido publicado asociado a la brucelosis ocular (21). La afectación de nervio óptico puede ocurrir en un 10% de los casos con afectación ocular por *Brucella* spp. Dicha afectación puede ser secundaria a una inflamación meníngea subyacente, o bien debido a cambios en el nervio óptico por degeneración axonal secundaria a la in-

flamación producida por el propio microorganismo. En cambio, otros autores sugieren que podrían estar implicados factores isquémicos o vasculíticos mediados por inmunocomplejos (20).

DIAGNÓSTICO

El hecho de que la brucelosis no tenga signos patognomónicos hace que las pruebas de laboratorio sean esenciales para su diagnóstico. El diagnóstico definitivo de brucelosis requiere el aislamiento de la bacteria en cualquier muestra clínica (22). Para la detección de la infección sistémica, los métodos automatizados de hemocultivos y los de lisis-centrifugación presentan un buen rendimiento en muestras de sangre y de médula ósea (22-24). La sensibilidad de los cultivos depende de los laboratorios y suele variar entre un 15% a un 70%. El cultivo de médula ósea se considera el más sensible para el diagnóstico de brucelosis, dada la gran concentración de *Brucella* en el sistema retículoendotelial. Sin embargo, ésta es una técnica invasiva y dolorosa que debe reservarse para casos concretos.

Los métodos utilizados para el diagnóstico serológico son los test de aglutinación en suero (reacción de Wright-Huddleson) y el ensayo inmuno-enzimático (ELISA) (22). En los test de seroaglutinación, títulos por encima de 1:160 se consideran diagnósticos. En regiones no endémicas, títulos más bajos podrían ser diagnósticos si existe un contexto clínico compatible. En la infección aguda, la detección de IgM específica es útil hasta aproximadamente 3 meses desde el comienzo de la enfermedad. Luego se

produce la seroconversión, por lo que en la etapa crónica se recomienda la detección de IgG, la cual se eleva (mayor de 1:160) a partir de la tercera semana. Los tests de ELISA determinan las inmunoglobulinas IgM, IgG e IgA, lo cual permite una mejor interpretación de la situación clínica. La comparación de ELISA con los tests de seroaglutinación produce un mayor rendimiento en términos de sensibilidad y especificidad (10). Los anticuerpos no aglutinadores (detectados en la prueba de Coombs) aumentan más que los anticuerpos aglutinadores (activos en las pruebas clásicas de seroaglutinación) durante el curso de la infección. En consecuencia, las pruebas de Coombs y seroaglutinación han sido clásicamente utilizadas conjuntamente para aumentar la sensibilidad y evaluar la fase de la infección (23). Otras pruebas más novedosas incluyen la inmunocromatografía de flujo lateral (LFIC), el ensayo de polarización por fluorescencia (una variante de la prueba de ELISA) y la prueba de inmunocaptura Brucellacapt (23). Estas pruebas requieren laboratorios equipados y son costosas. La prueba de Rosa de Bengala es una prueba de aglutinación realizada con una suspensión de *B. abortus*. Es una prueba sencilla y económica que puede servir como test de screening (24). Sin embargo, las guías de la OMS recomiendan que el test de Rosa de Bengala sea confirmado por otras pruebas, dado que tiene baja sensibilidad en los casos de infección crónica.

En algunos laboratorios es posible la realización de PCR (reacción en cadena de la polimerasa). La PCR en tiempo real será, probablemente, el test diagnóstico preferido en el futuro, por su alta sensibilidad y su rapidez diagnóstica (24).

Existen exámenes cutáneos, poco usados en la actualidad, que se basan en la inyección intradérmica de antígeno brucelósico (prueba de la melitina o brucelina) produciéndose una reacción local de hipersensibilidad con eritema, edema e induración (intradermorreacción de Burnet) (2).

El diagnóstico de la brucelosis ocular puede conllevar algunos problemas debido a que los hallazgos oftalmológicos no son específicos de la enfermedad y pueden mimetizar otras causas de uveítis infecciosas y no infecciosas. Por lo tanto, es muy importante realizar una historia clínica detallada que incluya la zona de origen del paciente (regiones endémicas), viajes, ocupación, exposición a animales, ingesta de leche no pasteurizada o derivados lácteos, o bien carne poco cocinada.

El aislamiento del microorganismo puede ser difícil en la fase crónica de la enfermedad, que es

cuando se producen las manifestaciones oculares. Por ello, Rolando y colaboradores (25) estudiaron el rendimiento de los fluidos intraoculares para el diagnóstico de la brucelosis ocular. En una cohorte de 12 pacientes con uveítis asociada a brucelosis, encontraron que 8 pacientes (67%) tenían pruebas de aglutinación positivas en humor acuoso. Estos autores postulan que las pruebas de aglutinación positivas intraoculares sugieren la presencia de inmunoglobulinas específicas o inmunocomplejos en el ojo, y que podrían ser útiles en los casos con sospecha de brucelosis ocular y pruebas sistémicas negativas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la brucelosis debe incluir antibióticos que pueden penetrar en los macrófagos y actuar a nivel intracelular. Existe la necesidad de realizar un tratamiento combinado, ya que la monoterapia conlleva una alta tasa de recidiva (26). En 1986, la Organización mundial de la salud (OMS) lanzó unas guías para el tratamiento de la brucelosis humana que incluían el uso de doxiciclina (200 mg/día) durante 6 semanas, en combinación con estreptomycin (15 mg/kg/día) durante 2-3 semanas o rifampicina (10 mg/kg/día) durante 6 semanas. El régimen con estreptomycin podría ser algo más eficaz en términos de prevención de recaídas. Esto podría ser debido a que la rifampicina disminuye los niveles de doxiciclina. Sin embargo, la estreptomycin se administra por vía parenteral, lo cual dificulta el tratamiento. Alternativas a la estreptomycin serían el trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 160/800 mg 2 veces al día durante 6 semanas o las quinolonas (ciprofloxacino 400 mg/12 h durante 6 semanas) (27).

Régimen terapéutico recomendado para el tratamiento de la brucelosis ocular

Doxiciclina 200 mg/día vía oral durante 6 semanas.

Estreptomycin 15 mg/kg/día vía intramuscular durante 2-3 semanas.

Rifampicina 10 mg/kg/día vía oral durante 6 semanas.

Las formas oculares de brucelosis requieren tratamientos prolongados (entre 6 y 8 semanas) con combinaciones de antibióticos que tengan buena penetración ocular, como los que hemos mencionado previamente. La monoterapia o las pautas cortas

de tratamiento conllevan un alto porcentaje de recidivas. Hay que tratar la infección ocular de forma agresiva para evitar el desarrollo de daño estructural irreversible y la consiguiente pérdida visual.

CONCLUSIONES

Con la mejora en los controles de calidad de los productos animales y la vacunación adecuada de los animales domésticos, los casos de brucelosis han disminuido de forma muy importante en los países desarrollados. Sin embargo, siguen existiendo áreas endémicas donde la brucelosis es una importante causa de morbi-mortalidad. No existen criterios diagnósticos clínicos que puedan sugerir compromiso ocular secundario a Brucelosis. La uveítis es la manifestación principal y suele producirse en los estadios tardíos de la enfermedad. La brucelosis ocular debe ser considerada en áreas endémicas, incluyéndola en el diagnóstico diferencial de pacientes con uveítis infecciosa no filiada. Los pacientes con brucelosis sistémica deben ser sometidos a una exploración oftalmológica completa para descartar afectación ocular, que muchas veces puede pasar desapercibida. El tratamiento debe ser prolongado y usando una combinación de antibióticos que asegure la prevención de recaídas. La brucelosis ocular debe formar parte del diagnóstico diferencial de todas las uveítis en las áreas endémicas de brucelosis.

RESUMEN

La brucelosis es una zoonosis causada por la bacteria Gram-negativa brucela. Es transmitida por los animales a los humanos a través de la ingestión de leche no pasteurizada, productos lácteos o carne poco cocinada. La enfermedad tiene una distribución mundial y la incidencia varía entre las diferentes áreas geográficas. Aunque la enfermedad ha sido erradicada en la mayoría de países desarrollados, sigue representando un importante problema de salud en muchas partes del mundo. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, así como en las pruebas serológicas o el cultivo positivo. La brucelosis puede afectar al ojo y producir graves complicaciones. La manifestación más frecuente de la brucelosis ocular es la uveítis, siendo la uveítis posterior el tipo más frecuente. El daño ocular se produce principalmente en la fase crónica de la enfermedad. No existen signos clínicos patognomónicos que sugieran compro-

miso ocular causado por la brucelosis. Por ello, en los pacientes con brucelosis sistémica, la exploración oftalmológica temprana y la instauración precoz del tratamiento pueden prevenir la ceguera derivada del daño ocular grave causado por la brucela.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pedro-Pons A, Farreras VP. La brucelosis humana. 1944. p. 19-29. Salvat Ed. S.A. Barcelona, España.
2. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2325-36.
3. Laval E. Contribución al estudio histórico de la brucelosis en Chile. *Rev Chil Infect*. 2006; 23: 362-366.
4. Bruce D. Malta fever. *J R Army Med Corps*. 1906; 6: 330-52.
5. Pappas G. Treatment of brucellosis. *BMJ*. 2008; 336: 678-9.
6. Programa Nacional de Erradicación de la Brucelosis Ovinay Caprina. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Red de Alerta Sanitaria Veterinaria (RASVE) Ministerio de Agricultura. <http://rasve.mapa.es/>
7. Rodríguez Valín ME, Pousa Ortega A, Pons Sánchez C, Larrosa Montañés A, Sánchez Serrano LP, Martínez Navarro F. La brucelosis como enfermedad profesional: estudio de un brote de transmisión aérea en un matadero. *Rev Esp Salud Publica* 2001; 75: 159-170.
8. Sánchez Serrano LP, Ordóñez Banegas P, Díaz García MO, Torres Frías A. Vigilancia de la brucelosis. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2004; 12: 209-212.
9. Sánchez Serrano LP, Ordóñez Banegas P, Díaz García MO, Torres Frías A. Human and animal incidence of brucellosis declining in Spain. *Euro Surveill*. 2005; 10: 2687.
10. Mermut G, Ozgenç O, Avcı M, Olut AI, Oktem E, Genç VE, Arı A, Coskuner SA. Clinical, diagnostic and therapeutic approaches to complications of brucellosis: an experience of 12 years. *Med Princ Pract*. 2012; 21: 46-50.
11. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, Sánchez-De-Mora D, Delgado M, Causse M, Martín-Farfán A, Juárez C. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1996; 75: 195-211.
12. Foggitt KD. Ocular disease due to brucellosis. *Br J Ophthalmol*. 1954; 38: 273-8.
13. Mesquida M, Llorenç V, Cervera C, Adán A. Brucelosis ocular. *Med Clin (Barc)*. 2012. Epub ahead of print
14. Dalrymple-Champneys W. Ocular disease due to brucellosis. *Br J Ophthalmol*. 1954; 38: 636-7.
15. Al Faran MF. *Brucella melitensis* endogenous endophthalmitis. *Ophthalmologica*. 1990; 201: 19-22.
16. Tabbara KF, al-Kassimi H. Ocular brucellosis. *Br J Ophthalmol*. 1990; 74: 249-50.
17. Rabinowitz R, Schneck M, Levy J, Lifshitz T. Bilateral multifocal choroiditis with serous retinal detachment in a patient with *Brucella* infection: case report and review of the literature. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 116-8.
18. Güngür K, Bekir NA, Namiduru M. Ocular complications associated with brucellosis in an endemic area. *Eur J Ophthalmol*. 2002; 12: 232-7.

19. Sungur GK, Hazirolan D, Gurbuz Y, Unlu N, Duran S, Duman S. Ocular involvement in brucellosis. *Can J Ophthalmol.* 2009; 44: 598-601.
20. Rolando I, Olarte L, Vilchez G, Lluncor M, Otero L, Paris M, Carrillo C, Gotuzzo E. Ocular manifestations associated with brucellosis: a 26-year experience in Peru. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 1338-45.
21. Green J. Ocular Manifestations in Brucellosis (Malta Fever; Undulant Fever). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1938; 36: 104-26.
22. Bannatyne RM, Jackson MC, Memish Z. Rapid diagnosis of *Brucella* bacteremia by using the BACTEC 9240 system. *J Clin Microbiol.* 1997; 35: 2673-4.
23. Mantur BG, Mangalgi SS. Evaluation of conventional castaneda and lysis centrifugation blood culture techniques for diagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol.* 2004; 42: 4327-8.
24. Díaz R, Casanova A, Ariza J, Moriyón I. The Rose Bengal Test in human brucellosis: a neglected test for the diagnosis of a neglected disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011; 5: e950
25. Rolando I, Vilchez G, Olarte L, Lluncor M, Carrillo C, Paris M, Guerra H, Gotuzzo E. Brucellar uveitis: intraocular fluids and biopsy studies *Int J Infect Dis.* 2009; 13: e206-11.
26. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S, Leibovici L, Paul M. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008; 336: 701-4.
27. Solera J. Update on brucellosis: therapeutic challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 36: S18-20.

Capítulo 10

MANIFESTACIONES INTRAOCULARES DE LAS INFECCIONES POR ARBOVIRUS

Víctor Llorens Bellés

INTRODUCCIÓN

Arbovirus es un nombre nemotécnico que deriva del inglés *arthropod-borne viruses*, comprende varias especies de virus pertenecientes a diferentes familias, pero con características comunes. Todos son virus ARN y tienen un ciclo vital doble: por un lado infectan a los vertebrados, donde producen varias enfermedades y se multiplican hasta alcanzar viremias importantes que aseguren la transmisibilidad tras la picadura de un artrópodo hematófago. El artrópodo transmisor suele ser un mosquito que alberga los virus de por vida, sin causarle enfermedad pero con transmisión a vertebrados sanos tras la picadura.

Las arbovirosis son endémicas de países tropicales y los brotes epidémicos tienen lugar tras las épocas de lluvia, coincidiendo con la proliferación de mosquitos. No obstante, los casos en países occidentales no son sólo importados, ya que se han descrito casos autóctonos de infección por virus del Nilo occidental en EEUU y Europa así como brotes epidémicos por virus Chikungunya en Italia o Europa del Este, por ejemplo. Generalmente la expansión geográfica de los artrópodos vectores, como el mosquito tigre en Italia o España, puede producir la transmisión de arbovirosis en zonas antes libres de enfermedad.

La enfermedad en el humano suele ser leve, con fiebre y rash inespecíficos, aunque algunas especies producen brotes epidémicos con una proporción importante de encefalitis y meningitis que pueden ser mortales. Los arbovirus más importantes en oftalmología son: Chikungunya (*Togaviridae*), Dengue y virus del Nilo occidental (*Flaviviridae*) y virus de la fiebre del valle del Rift (*Bunyaviridae*), entre otros muchos.

VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL (WNV)

Las manifestaciones oculares características son la coriorretinitis, la uveítis anterior, la vasculitis retiniana y la neuritis óptica. La meningo-encefalitis y la afectación ocular en forma de coriorretinitis son más frecuentes en pacientes diabéticos. La afectación ocular es frecuentemente bilateral y los focos coriorretinianos son redondos, dejando cicatrices hiperpigmentadas tras la resolución. Las lesiones se agrupan siguiendo los haces de la capa de fibras nerviosas de la retina ocupando la periferia y buena parte del fondo. El aspecto angiográfico es de hipofluorescencia precoz e hiperfluorescencia tardía.

El diagnóstico suele establecerse mediante ELISA, detectando IgG e IgM en un contexto clínico adecuado. La PCR en sangre se puede realizar durante la fase de viremia en laboratorios de referencia. Aunque la enfermedad es de curso autolimitado en 1 semana, pueden ser necesarios corticoides sistémicos o, incluso, inmunoglobulinas intravenosas o IFN- α en los casos más graves.

VIRUS CHIKUNGUNYA

Se transmite a través de *Aedes aegypti* en África y Asia y de *Aedes albopictus* (mosquito tigre) en Europa. El brote epidémico que tuvo lugar entre junio y septiembre de 2007 en Italia afectó a 292 personas. El huésped vertebrado suele ser el mono, aunque pueden ser otros muchos, incluido el hombre. El período de incubación es corto, de 2 a 5 días y causa brotes epidémicos en los que produce cuadros gripales en un 20% de los casos.

El cuadro se caracteriza por fiebre alta, artralgias, meningismo, leucocitosis, linfopenia y aumento de la

VSG y la PCR. A nivel ocular podemos observar uveítis anterior granulomatosa o no granulomatosa con precipitados queráticos pigmentados e hipertensión ocular, neuritis óptica, vasculitis y/o retinitis necrotizante con menor vitreítis que en los cuadros herpéticos. La afectación es tanto a nivel de retina periférica como central y las lesiones tienden a confluir.

El diagnóstico puede confirmarse por ELISA o por PCR en sangre, líquido cefalorraquídeo o líquido intraocular en fase virémica. Aunque el curso es autolimitado, es recomendable el tratamiento con prednisona oral en casos graves, ya que limita el daño estructural con muy buena respuesta antiinflamatoria.

DENGUE

El dengue es una enfermedad limitada, por ahora, a los trópicos y, con mucho, la más frecuente de todas las arbovirosis. Se transmite a través de la picadura del mosquito *A. aegypti* con un período de incubación de 8 a 14 días.

La enfermedad se caracteriza por fiebre hemorrágica con rash y disminución significativa de la fracción C_3 del complemento. La manifestación ocular más frecuente es el hiposfagma petequeal que se observa en un 37% de los casos, la más grave es la maculopatía que afecta a un 10% de casos. El 73% de casos de maculopatía por dengue son bilaterales y se caracterizan por vasculitis y hemorragias casi exclusivamente centrales.

El diagnóstico de confirmación suele establecerse por ELISA y el tratamiento es de soporte, monitorizando la coagulación. El uso de esteroides o inmunoglobulinas sistémicas en el dengue es controvertido.

VIRUS DE LA FIEBRE DEL VALLE DEL RIFT

Es endémico de África y Arabia y suele afectar al ganado. La transmisión se produce tanto a través de la picadura de mosquito como, probablemente, por contacto con vertebrados infectados.

La clínica se caracteriza por un cuadro gripal y, en ocasiones, fiebres hemorrágicas. La afectación ocular es en forma de retinitis macular y/o paramacular que se ha descrito en un 1 a 20% de los casos y vasculitis retiniana que se observa en el 7% de los casos. Aunque el curso suele ser autolimitado en 2 ó 3 semanas, las secuelas oculares son frecuentes, especialmente la cicatriz atrófica macular, la atrofia óptica y las oclusiones vasculares.

El diagnóstico puede establecerse, como en el resto de arbovirosis, por ELISA o PCR y el tratamiento es de soporte vital.

DISCUSIÓN

En España se detectaron 14 casos de chicungunya y 71 de dengue hasta 2007 y varios de WNV en 2010. Excepto los de WNV, todos los casos reporta-

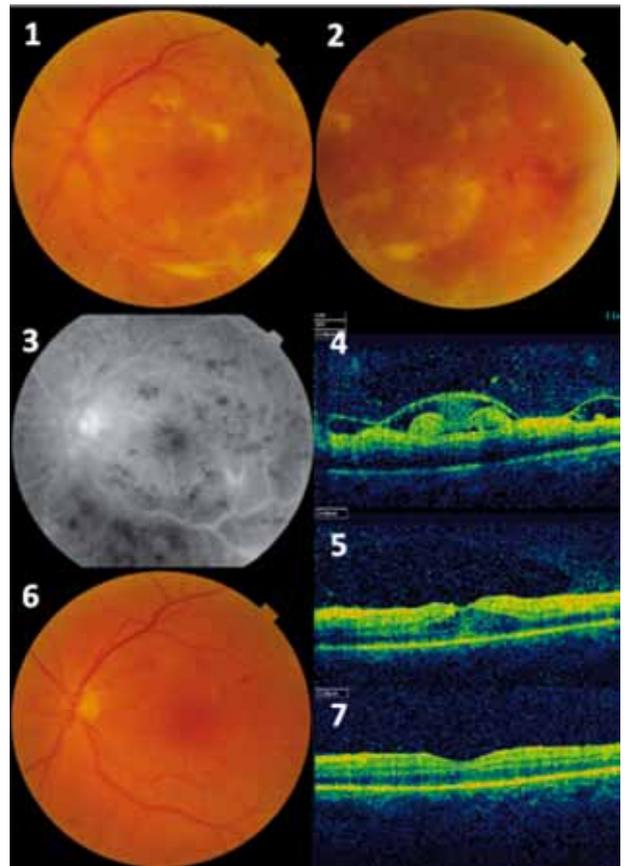


Fig. 1: Mujer de 49 años con pérdida visual en ojo izquierdo tras picadura de mosquito. Había presentado un cuadro gripal 48 horas tras la picadura. Las investigaciones descartaron gripe A/B. La biomicroscopía puso de manifiesto Tyndall celular 1+ y 2+ en ojo derecho (OD) e izquierdo (OI) respectivamente y sinequias posteriores en OI. El examen de fondo de ojo mostró vitreítis 1+ con papilitis, vasculitis extensa y retinitis peripapilar con exudación fibrinosa en OI (1 y 2). La angiografía confirmó los hallazgos fundoscópicos (3) y el OCT demostró desestructuración de la retina interna y edema de la retina externa en las zonas perivasculares (4). Edema macular difuso (5). Resolución del cuadro tras 48 horas de tratamiento con prednisona oral 0,5 mg/kg/d. Los antecedentes epidemiológicos, la clínica y la evolución hicieron sospechar arbovirosis, que no pudo confirmarse.

dos en España han sido importados, la expansión de *A. albopictus* por nuestro territorio hace potencialmente posible la transmisión de determinadas arbovirosis en España, como ya ha ocurrido, por ejemplo, en Italia o EEUU. El Instituto de Salud Carlos III dispone de un laboratorio de referencia para arbovirus con virólogos profesionales *ad hoc*, donde pueden remitirse las muestras de los casos sospechosos para su confirmación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chan CK, Limstrom SA, Tarasewicz DG, Lin SG. Ocular features of westhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860390?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSumnile virus infection in North America: a study of 14 eyes. *Ophthalmology* 2006; 113: 1539-1546.
2. Khairallah M, Chee SP, Rathinam SR, Attia S, Nadella V. Novel infectious agents causing uveitis. *Int Ophthalmol* 2010; 30: 465-483.
3. Yahia SB, Khairallah M. Ocular manifestations of West Nile virus infection. *Int J Med Sci* 2009; 6: 114-115.
4. Murthy KR, Venkataraman N, Satish V, Babu K. Bilateral retinitis following chikungunya fever. *Indian J Ophthalmol*. 2008; 56: 329-331.
5. Mahendradas P, Ranganna SK, Shetty R, Balu R, Narayana KM, Babu RB, Shetty BK. Ocular manifestations associated with chikungunya. *Ophthalmology* 2008; 115: 287-291.
6. Gupta A, Srinivasan R, Setia S, Soundravally R, Pandian DG. Uveitis following dengue fever. *Eye (Lond)*. 2009; 23: 873-876.
7. Beral L, Merle H, David T. Ocular complications of Dengue fever. *Ophthalmology* 2008; 115: 1100-1101.
8. Lim WK, Mathur R, Koh A, Yeoh R, Chee SP. Ocular manifestations of dengue fever. *Ophthalmology* 2004; 111: 2057-2064.
9. Sotelo E, Fernández-Pinero J, Jiménez-Clavero MÁ. West Nile fever/encephalitis: re-emergence in Europe and the situation in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 75-83.

Capítulo 11

MANIFESTACIONES INTRAOCULARES DE LAS RICKETTSIOSIS

Víctor Llorens Bellés

INTRODUCCIÓN

Las rickettsiosis son un conjunto de enfermedades de distribución universal producidas por pequeños coco-bacilos gramnegativos estrictamente intracelulares. Tienen predilección por infectar las células del endotelio vascular, incluido el endocardio, produciendo inflamación y necrosis.

El hombre se infecta a través de la picadura de un artrópodo hematófago, generalmente una garrapata, pulga o un piojo, a excepción de *Coxiella burnetii* que se transmite por inhalación o contacto. Las rickettsiosis suelen aparecer en primavera o verano, coincidiendo con la expansión del vector. La enfermedad sistémica suele ser subclínica o confundirse con un cuadro pseudo-gripal. Los cuadros clínicos típicos se caracterizan por fiebre alta, cefalea, artromialgias y exantema máculo-papular ténue, generalmente el curso es benigno y la enfermedad se autolimita en unas semanas. No obstante, no debemos olvidar que un pequeño porcentaje precisan ingreso

en la unidad de cuidados intensivos y que la mortalidad en algunas formas se ha reportado en torno al 3%. El déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa predispone a los cuadros más graves.

El diagnóstico puede confirmarse mediante serología que, generalmente, está disponible en la mayoría de laboratorios para las especies más frecuentes. También se han descrito técnicas de PCR que pueden detectar especies de rickettsia en líquidos biológicos, biopsias de piel u otros tejidos. El tratamiento se realiza con doxiciclina 100 mg/12 horas vo. En caso de alergia a las tetraciclinas, el cloranfenicol o las quinolonas son también efectivos. La respuesta al tratamiento suele ser rápida, en 48-36 horas, si se instaura pronto, pero debe mantenerse 5 o más días tras desaparecer la fiebre. En formas más evolucionadas puede ser recomendable añadir prednisona oral 0,5 mg/kg/d para evitar el daño vascular permanente.

Las rickettsiosis se dividen en 5 grupos (tabla 1). En Norteamérica la más frecuente es la fiebre manchada de las montañas rocosas, pero la más importante en

TABLA 1. GRUPOS DE LAS RICKETTSIOSIS Y ESPECIES MÁS IMPORTANTES

Grupo	Especie	Vector	Cuadros	Distribución
Fiebres manchadas	<i>R. conorii</i>	Garrapata	Fiebre botonosa mediterránea	Mediterráneo
	<i>R. rickettsii</i>	Garrapata	Fiebre de la Montañas Rocosas	EEUU
	<i>R. slovaca</i>	Garrapata	Tívola	Europa Este, Aragón
Tifus	<i>R. typhi</i>	Pulga	Tifus endémico	Universal
	<i>R. prowazekii</i>	Piojo	Tifus epidémico Enf. Brill-Zinsser	Universal
Tifus de las malezas	<i>Orientiatsutsugamushi</i>	Ácaros	Tifus malezas	Asia-pacífico
Fiebre Q	<i>C. burnetii</i>	Inhalación	Fiebre Q	Universal
Neorickettsiosis	<i>N. (Ehrlichia) sennetsu</i>	Nemátodos	Ehrlichiosis Sennetsu	Japón

en nuestro medio es la fiebre botonosa mediterránea que describiremos brevemente a continuación.

FIEBRE BOTONOSA MEDITERRÁNEA

Alrededor de una semana tras la picadura de la garrapata, generalmente la del perro (*Rhipicephalus sanguineus*), se produce el cuadro clínico típico de fiebre alta, cefalea, artro-mialgias y exantema. El típico signo de «mancha negra» o escara de necrosis en el lugar de la picadura puede detectarse en un 50 a 75% de los casos.

Las manifestaciones oculares más frecuentes son retinianas, que se observan hasta en el 83% de los casos examinados rutinariamente en fase aguda, aunque es asintomático en la mayoría de ellos. La funduscopia suele revelar vitreítis leve o moderada, con vasculitis de predominio venoso y focos de retinitis adyacentes (fig. 1). En algunos casos puede aparecer neuritis óptica anterior aislada o asociada a otros hallazgos. La enfermedad suele ser bilateral en la mayoría de los casos.

La retinitis suele ser multifocal y bilateral, central o periférica y, casi siempre, asociada a vasculitis. La angiografía fluoresceínica pondrá de manifiesto la hiperfluorescencia vascular en tiempos tardíos y, a veces, la extravasación del contraste y la tinción hiperfluorescente tardía de los focos de retinitis y la papila. El edema macular y el desprendimiento seroso macular también pueden ponerse de manifiesto

por OCT hasta en el 6,7% de los casos. Las lesiones regresan sin secuelas visibles en unas 3 a 10 semanas, normalizándose la agudeza visual en el 93% de los ojos. La vasculitis aparece en más del 50% de los casos, puede ser focal o difusa, suele afectar más a vénulas que a arteriolas de calibre principal y pueden observarse hemorragias intraretinianas, manchas algodinosas, oclusiones arteriales y venosas con infarto permanente, generalmente de rama, que pueden dejar secuelas permanentes. Los estudios angiográficos con verde de indocianina sugieren que la coriocapilaritis isquémica multifocal puede ser muy común en la fiebre botonosa aguda, aunque no tiene traducción clínica. La inflamación del polo posterior puede ocasionar visión borrosa, miodesopsias, pérdida visual y escotomas, que pueden ser permanentes en oclusiones vasculares o edema macular persistente. La uveítis anterior no granulomatosa leve-moderada puede asociarse a los hallazgos del polo posterior con cierta frecuencia y ocasionar ojo rojo doloroso leve-moderado.

OTRAS RICKETTSIOSIS

Se han descrito manifestaciones oculares similares a las de la fiebre botonosa mediterránea en otros tipos de rickettsiosis, como las producidas por *R. typhi*, *R. australis* y *R. rickettsii*. *R. typhi* produce el tifus murino (endémico) transmitido por la picadura de la pulga de la rata común. Es endémico en las

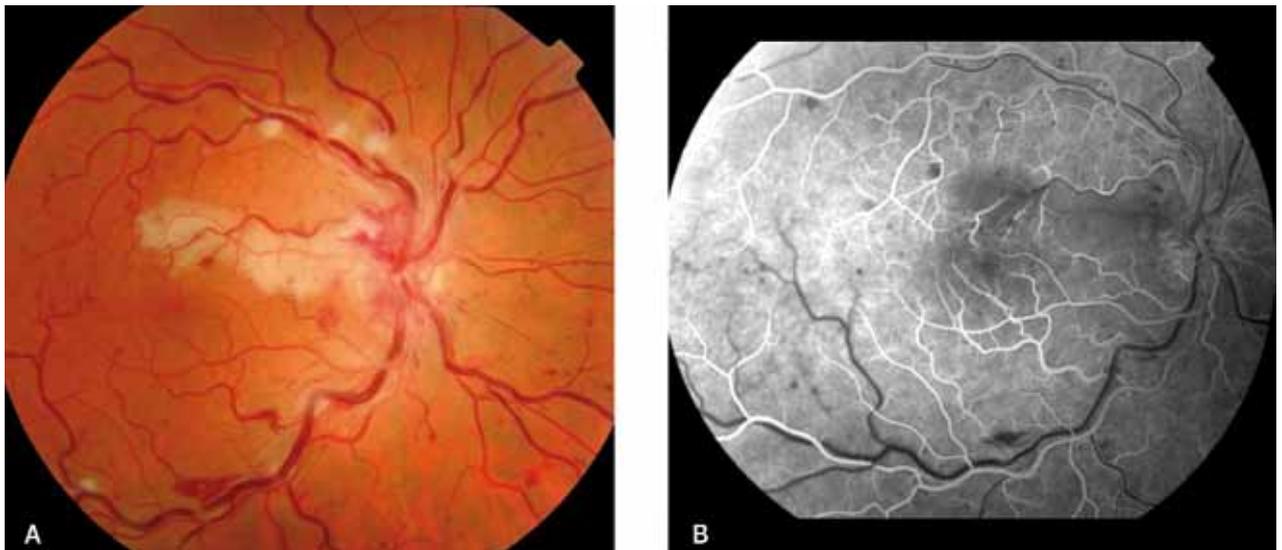


Fig. 1: A. Oclusión vascular retiniana en un paciente afecto de fiebre botonosa mediterránea. Dilatación venosa y zonas de infarto vascular. B. Angiografía fluoresceínica del mismo caso. Se observa retraso en el llenado arterial del colorante.

zonas marginales de las grandes ciudades y puede producir cuadros de retinitis con vasculitis y vitreítis leve-moderada que, generalmente, es bilateral y de buen pronóstico. En cualquier caso, el diagnóstico de confirmación es serológico y el tratamiento con doxiciclina 100 mg/12 h vo o ciprofloxacino 500 mg/día es también efectivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khairallah M, Chee SP, Rathinam SR, Attia S, Nadella V. Novel infectious agents causing uveitis. *Int Ophthalmol* 2010; 30: 465-483.
2. Alió J, Ruiz-Beltran R, Herrero-Herrero JI, Hernandez E, Guinaldo V, Millan A. Retinal manifestations of Mediterranean spotted fever. *Ophthalmologica* 1987; 195: 31-37.
3. Khairallah M, Ladjimi A, Chakroun M, Messaoud R, Yahia SB, Zaouali S, Romdhane FB, Bouzouaia N. Posterior segment manifestations of *Rickettsia conorii* infection. *Ophthalmology*. 2004; 111: 529-534.
4. Khairallah M, Ben Yahia S, Toumi A, Jelliti B, Loussaief C, Romdhane FB, Messaoud R, Chakroun M. Ocular manifestations associated with murine typhus. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93: 938-942.
5. Agahan AL, Torres J, Fuentes-Páez G, Martínez-Osorio H, Orduña A, Calonge M. Intraocular inflammation as the main manifestation of *Rickettsia conorii* infection. *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 1401-1407.
6. Duffey RJ, Hammer ME. The ocular manifestations of Rocky Mountain spotted fever. *Ann Ophthalmol* 1987; 19: 301-303, 306.
7. Pinna A, Sechi LA, Serru A, Zanetti S, Fadda G, Carta F. Endogenous panuveitis in a patient with *Rickettsia conorii* infection. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000; 78: 608-609.
8. Priego M, Blázquez JC, Serrano C, de Teresa L. Retinal vasculitis secondary to Mediterranean boutonniere fever. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 249-250.
9. Adan A, Lopez-Soto A, Moser C, Coca A. Use of steroids and heparin to treat retinal arterial occlusion in Mediterranean spotted fever. *J Infect Dis*. 1988; 158: 1139-40.
10. Rizo AE, Muñoz O, Auladell C, Miranda ML. A case of bilateral uveitis secondary to Mediterranean spotted fever. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 624-625.

Capítulo 12

MANIFESTACIONES OCULARES DE LA INFECCIÓN POR BARTONELLA

Marina Mesquida, Alfredo Adán

INTRODUCCIÓN

El género *Bartonella* incluye más de 20 especies. Sus miembros son bacterias intracelulares Gram-negativas que pertenecen a la subdivisión α -2 de las proteobacterias. Estos microorganismos pueden causar una bacteriemia intraeritrocítica de larga duración. Su reservorio son los mamíferos y la enfermedad se transmite por vectores artrópodos succionadores de sangre (1). Varias especies de *Bartonella* han sido identificadas como patógenas en humanos. En este capítulo nos vamos a centrar en *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana* y sus manifestaciones oculares, principalmente las uveítis (tabla 1).

Bartonella henselae

El principal reservorio de *B. henselae* son los gatos. Varios estudios epidemiológicos han sido publicados sobre la distribución mundial de la infección por *B. henselae* en gatos (2). La prevalencia de anticuerpos en gatos varía de un 5%-10% hasta un 70%-80%, dependiendo del área geográfica estudiada y de si son gatos domésticos o vagabundos (2). *B. henselae* causa en los gatos una bacteriemia intraeritrocitaria que dura varias semanas, aunque los gatos suelen estar asintomáticos (3). La transmisión entre los gatos depende del vector artrópodo *Ctenocephalides felis*, también conocido como la pulga de los gatos (3). *B. henselae* puede multiplicarse en

TABLA 1. ESPECIES DE BARTONELLA CAUSANTES DE MANIFESTACIONES SISTÉMICAS Y OCULARES

Especie de <i>Bartonella</i>	Huésped reservorio	Huésped accidental	Vector	Manifestaciones sistémicas	Manifestaciones oculares
<i>B. henselae</i>	Gatos	Humanos, perros	Pulgas, garrapatas	EAG, FOD, abscesos hepatoesplénicos, manifestaciones neurológicas, endocarditis, miocarditis, glomerulonefritis,	SOGP, neurorretinitis, retinitis, coroiditis, uveítis intermedia, oclusiones vasculares, vasculitis, iridociclitis, lesiones angiomatosas
<i>B. quintana</i>	Humanos	Gatos, perros, monos	Piojos, pulgas, garrapatas	Fiebre de las trincheras, endocarditis, angiomatosis bacilar, linfadenopatías	Neurorretinitis, SOGP, retinitis, vasculitis, UA, UI, UP
<i>B. grahamii</i>	Roedores	Humanos	Pulgas		Neurorretinitis, retinitis, vasculitis, papilitis, UA, UP, oclusiones vasculares retinianas
<i>B. elizabethae</i>	Roedores	Humanos, perros	Pulgas		Neurorretinitis

EAG, enfermedad por arañazo de gato; FOD, fiebre de origen desconocido; SOGP, síndrome ocular glandular de Parinaud; UA, uveítis anterior; UI, uveítis intermedia; UP, uveítis posterior

el sistema digestivo de las pulgas y puede sobrevivir varios días en sus heces. La principal fuente de infección para los gatos y también para los humanos parece ser la inoculación de heces de pulgas mediante las garras contaminadas de los gatos durante los arañazos. La transmisión a los humanos puede ocurrir también con la mordedura de un gato o a través de su saliva si penetra en una herida abierta (3). La picadura de las pulgas es, probablemente, otra de las formas de transmisión de la enfermedad a los humanos. Otros posibles vectores de la infección por *B. henselae* son las garrapatas. Los perros pueden ser infectados también por *B. henselae*, aunque su papel como huéspedes reservorio no está tan claro como el de los gatos. *B. henselae* puede provocar una gran variedad de manifestaciones en los humanos y su respuesta depende de su estado inmunológico (4). En personas inmunocompetentes, la respuesta inflamatoria es granulomatosa y supurativa. En cambio, en los pacientes inmunocomprometidos, la respuesta es principalmente vasoproliferativa.

Manifestaciones clínicas de la infección por *B. henselae*

En inmunocompetentes puede existir un amplio espectro de manifestaciones clínicas:

1. Enfermedad por arañazo de gato (EAG).

La EAG es una enfermedad sistémica causada por el bacilo Gram-negativo *Bartonella henselae*. Es la manifestación más frecuente y típica. Tras el arañazo de gato, aparece una pápula o pústula en el lugar de la inoculación y una linfadenopatía regional, con o sin fiebre. Los ganglios afectados pueden llegar a ser supurativos. Las manifestaciones oculares de esta enfermedad fueron descritas por primera vez en forma de conjuntivitis asociada a linfadenopatía regional y fiebre crónica, entidad que fue denominada **síndrome oculoglandular de Parinaud** (5,6). Desde entonces, numerosos estudios sobre las manifestaciones intraoculares de la EAG han sido publicados. En 1970, Sweeney y Drance describieron el primer caso de neurorretinitis asociado con EAG (7). Las manifestaciones oculares secundarias a la infección por *B. henselae* incluyen neurorretinitis, retinitis (focal/multifocal), lesiones subretinianas, uveítis intermedia, oclusiones de rama arterial o venosa, vasculitis retiniana, masas inflamatorias y lesiones vasoproliferativas angiomasos (8-10), las cuales se observan con más frecuencia en pacientes inmunocomprometidos (ver más adelante).

2. Fiebre de origen desconocido (FOD). Fiebre prolongada de más de 2 semanas, sin síntomas o signos de enfermedad sistémica.

3. Otras manifestaciones clínicas (11-13):

– Hepatoesplénicas: enfermedades granulomatosas y supurativas del hígado y del bazo, con síntomas sistémicos como fiebre prolongada con síntomas sistémicos como dolor abdominal, hepatomegalia o esplenomegalia.

– Cardiovasculares: endocarditis es la complicación cardíaca más frecuente. *Bartonella* spp son responsables de alrededor el 3% de los casos de endocarditis. La miocarditis es una complicación rara.

– Neurológicas: incluyen encefalopatía, estatus epiléptico, meningitis, meningoencefalitis, parálisis facial periférica, coma, mielitis transversa, hemiplejía aguda.

– Hematológicas: incluyen anemia hemolítica y púrpura trombocitopénica.

– Renales: la glomerulonefritis es una complicación infrecuente.

– Osteoarticulares: osteomielitis y artritis.

– Pseudomalignidad: simulando linfoma, cáncer de mama, procesos malignos de la pared torácica, rhabdomioma o neoplasias de parótida.

En pacientes inmunocomprometidos, la respuesta es principalmente vasoproliferativa (14,15):

– Angiomatosis bacilar: se refiere a lesiones vasculares proliferativas que recuerdan al sarcoma de Kaposi. Pápulas rojas o marrónáceas, nódulos angiomasos, lesiones pedunculadas o masas subcutáneas profundas.

– Peliosis bacilar: lesiones vasculares en el hígado y en el bazo.

Bartonella quintana

El huésped y reservorio principal de *B. quintana* son los humanos (16). La enfermedad se transmite entre humanos a través del piojo *Pediculus humanus corporis*. Los piojos residen en el cuerpo, en la ropa o en la ropa de cama. Estudios seroepidemiológicos realizados en personas sin techo han observado una prevalencia de anticuerpos que varía desde el 2% hasta el 57% (17,18). *B. quintana* puede multiplicarse en el sistema digestivo del piojo y sobrevive en las heces del mismo. La transmisión a los humanos se produce vía inoculación de las heces del piojo a través de zonas de piel alterada. Los piojos pueden provocar irritación cutánea, ya que inyectan proteínas biológicas en sus picaduras, produciendo

prurito, rascado y la consiguiente inoculación de *B. quintana*. La transmisión de este germen a los humanos también puede producirse a través de la mordedura de gato. *B. quintana* puede estar presente en perros, gatos, monos y en las pulgas de los gatos. Las garrapatas también podrían constituir un posible vector (18).

Manifestaciones clínicas de la infección por *B. quintana*

– Fiebre de las trincheras (19). Durante la Primera Guerra Mundial, más de un millón de personas resultaron afectadas. Tras la Segunda Guerra Mundial, la incidencia de la enfermedad era muy baja, pero recientemente ésta ha aumentado en personas que viven en malas condiciones, infestando ocasionalmente a personas sin techo, drogadictos y alcohólicos. La fiebre de las trincheras se caracteriza por ataques recurrentes de fiebre ondulante, cefalea y malestar general de 5 días de duración.

2. Bacteriemia crónica.
3. Endocarditis.
4. Angiomatosis bacilar, especialmente en inmunocomprometidos.
5. Linfadenopatía.
6. Manifestaciones oculares: neurorretinitis, uveítis (anterior, intermedia, posterior) (20).

MANIFESTACIONES OCULARES DE LA INFECCIÓN POR BARTONELLA

Síndrome oculoglandular de Parinaud (SOGP)

Constituye la manifestación ocular más frecuente de la infección por *B. henselae*. Existen algunos casos clínicos publicados en los cuales se ha identificado *B. quintana* como el agente causal de SOGP. Este síndrome fue descrito por Henri Parinaud en 1889 (5). Cerca del 5% de los pacientes sintomáticos que padecen enfermedad por arañazo de gato tienen a su vez SOGP (21). Los pacientes presentan fiebre, conjuntivitis granulomatosa y linfadenopatía regional afectando a los ganglios linfáticos preauriculares, submandibulares o cervicales. Los síntomas típicos incluyen ojo rojo unilateral, sensación de cuerpo extraño y epifora. Se cree que la transmisión se produce a través de la inoculación de heces de pulga contaminadas, llegando de las manos al ojo. Los arañazos de gato directos a la conjuntiva son infrecuentes.

Neurorretinitis

La neurorretinitis ha sido considerada por muchos autores la manifestación ocular más frecuente de la infección ocular por *B. henselae*. Puede ser la manifestación predominante en el 1%-2% de los pacientes con infección sistémica por *B. henselae* (22). Se caracteriza por edema de nervio óptico, junto con formación completa o parcial de una estrella macular (fig. 1). Teniendo en cuenta todos los casos de neurorretinitis, *B. henselae* es el organismo causal más frecuente, siendo dos tercios de los casos seropositivos para este microorganismo (23). Los pacientes suelen presentar pérdida de visión indolora unilateral, acompañada o no de síntomas sistémicos. La neurorretinitis bilateral es rara, y también lo es la presencia simultánea de neurorretinitis y SOGP (24). Algunos pacientes con neurorretinitis pueden presentar de forma simultánea coriorretinitis multifocal.

Ormerod y colaboradores revisaron 25 casos publicados de EAG confirmada por técnicas de laboratorio que presentaban afectación del segmento posterior (24). Estos autores encontraron que la neurorretinitis con estrella macular era la manifestación más frecuente. La presencia de edema de disco óptico, asociado a desprendimiento de retina exudativo peripapilar, puede ser un signo temprano de infección sistémica por *B. henselae*. Tras un período de entre 2 y 4 semanas aparece la estrella macular, aunque en algunos pacientes puede no aparecer. Los exudados maculares pueden tardar meses en resolverse. Tras la resolución de la neurorretinitis, puede persistir cierto grado de neuropatía óptica. Algunos pacientes pueden presentar palidez de papila, sensibilidad al contraste disminuída, potenciales evocados visuales



Fig. 1. Neurorretinitis por *B. henselae* con formación de estrella macular.

alterados, discromatopsia y defecto pupilar aferente relativo (DPAR). Otras causas de neuroretinitis que deben incluirse en el diagnóstico diferencial incluyen sífilis, tuberculosis, enfermedad de Lyme, toxoplasmosis, toxocariasi, leptospirosis, sarcoidosis e hipertensión intracraneal.

B. quintana, *B. grahamii* y *B. elizabethae* son agentes causales infrecuentes de neuroretinitis.

Retinitis, coriorretinitis

Otras manifestaciones de segmento posterior secundarias a infección por *B. henselae* incluyen retinitis (focal/multifocal), coroiditis, coriorretinitis, asociados o no a neuroretinitis o edema de disco óptico (fig. 2) (25,26). Curi y colaboradores estudiaron 37 ojos de pacientes afectados de EAG (4). Dieciséis ojos (43,2%) presentaban pequeñas áreas de retinitis y éste fue el hallazgo ocular más frecuente asociado a EAG en su serie.

Solley y colaboradores encontraron, en su estudio de 24 pacientes (35 ojos) con manifestaciones oculares secundarias a infección por *Bartonella* (27), que el hallazgo más frecuente en su serie eran los focos de retinitis o coroiditis. De los 35 ojos, las lesiones retinianas o coroideas se observaron en 29 ojos (83%), y 16 ojos (46%) presentaron edema de disco óptico.

Alteraciones vasculares

En pacientes inmunocomprometidos con infección por *B. henselae* se han observado alteraciones



Fig. 2. Neuroretinitis por *B. henselae* con foco de coriorretinitis en arcada temporal superior.

vasculares como angiomatosis bacilar retiniana y masas vasculares subretinianas (27). Determinadas lesiones angiomasos han sido observadas también en pacientes inmunocompetentes. Matsuo y colaboradores estudiaron 4 pacientes con EAG que presentaban una lesión granulomatosa asociada a una red vascular anormal que partía del disco óptico y consideraron este hallazgo una manifestación típica de EAG (28).

La relación entre la infección por *Bartonella* y las alteraciones vasoproliferativas ha sido sugerida en varios estudios publicados en los que se aislaba *Bartonella* spp. en pacientes con angiomatosis bacilar. Dehio propuso los mecanismos por los cuales *Bartonella* podría inducir proliferación vascular: los macrófagos infectados estimularían la producción de VEGF e inhibirían la apoptosis (29). El VEGF y la IL-1B (una citoquina potenciadora del VEGF) son liberadas por los macrófagos en respuesta a la infección por *B. henselae*. En 2004, Kirby estableció un modelo in vitro sobre la angiogénesis inducida por *Bartonella* (30). Estos estudios muestran que la proliferación vascular es uno de los acontecimientos más importantes en la infección por *Bartonella*, y esta angiogénesis anormal también puede ocurrir en el ojo.

Otras manifestaciones oculares

Oclusiones de rama arterial o venosa, desprendimientos de retina exudativos, agujero macular, panuveítis simulando Vogt-Koyanagi-Harada, vitritis, vasculitis y papilitis son otras manifestaciones de la infección ocular por *Bartonella* que han sido publicadas (31,32).

B. henselae y *B. quintana* pueden producir uveítis anterior o intermedia. *B. grahamii* también puede causar uveítis anterior.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN OCULAR POR BARTONELLA

Las especies de *Bartonella* son difíciles de cultivar y por ello el cultivo no se realiza de rutina. La serología es la mejor prueba inicial y puede realizarse mediante fluorescencia indirecta (IFA) o enzoinmunoensayo (EIA) (33). Aunque más sensibles que el cultivo, los tests serológicos tienen baja especificidad, ya que personas asintomáticas pueden tener serologías positivas por exposición previa. Los títulos de IgG inferiores a 1:64 sugieren que el paciente no

tiene infección activa por Bartonella. Los títulos entre 1:64 y 1:256 representan una posible infección. En estos pacientes, deben repetirse las pruebas entre los días 10 y 14. Si se obtienen títulos superiores a 1:256, indica infección activa o reciente (34). La positividad de IgM sugiere enfermedad aguda, aunque la producción de esta inmunoglobulina es breve. El 92% de los pacientes con títulos positivos IgM detectados por EIA tienen títulos negativos tras 3 meses desde el inicio de la enfermedad, y tan sólo el 25% de los pacientes con EAG tienen títulos positivos IgG para *B. henselae* 1 año después. Por ello, se ha propuesto que los títulos de anticuerpos contra *B. henselae* pueden representar la cinética de la EAG. La IgG tiene reactividad cruzada significativa entre *B. henselae* y *B. quintana*. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede detectar las diferentes especies de Bartonella. Si es posible la obtención de muestras oculares (por ejemplo, mediante vitrectomía diagnóstica), puede realizarse el cultivo o la determinación por PCR de la Bartonella.

El papel de la terapia antimicrobiana en la EAG es controversial, dado que la enfermedad puede seguir un curso prolongado aunque autolimitado. En cuanto al tratamiento de las manifestaciones oculares por Bartonella, ciertos autores no han observado diferencias en la agudeza visual final de los pacientes tratados en comparación con aquellos no tratados. En el grupo estudiado por Solley et al., los autores trataron 11 pacientes de los 24 que presentaban manifestaciones oculares asociadas a EAG y dejaron sin tratar a 13 pacientes (27). El tratamiento consistió en antibióticos orales o endovenosos, asociados o no con corticoides sistémicos. Los autores reportan en su serie que no se observaron diferencias en la agudeza visual final entre los dos grupos. Aunque no existen estudios prospectivos que estudien las diferencias entre los pacientes tratados y los que no, la EAG ha sido considerada una enfermedad autolimitada. En Japón, Kodama y colaboradores estudiaron a 14 pacientes con EAG (31). Trece fueron tratados con antibióticos y corticoides sistémicos debido a que presentaban afectación de nervio óptico. Estos autores sugieren tratar con antibióticos sistémicos y esteroideos a los pacientes que presenten manifestaciones de segmento posterior, dado que el tratamiento acelera la resolución del cuadro y previene la aparición de recidivas.

Varios antibióticos se han mostrado útiles en el tratamiento de la bartonelosis. Los resultados de un estudio aleatorizado apoyan el uso de azitromicina oral para la enfermedad leve o moderada durante 5

días (500 mg el día 1, seguido de 250 mg al día durante 4 días más). En este estudio, el uso de la azitromicina conllevó una resolución más rápida de la infección que el placebo. Otros antibióticos que han sido usados en el tratamiento de la EAG son la rifampicina, ciprofloxacino, gentamicina y trimetoprim-sulfametoxazol. El trimetoprim-sulfametoxazol (80 mg/400 mg) tiene una buena penetración intraocular. De forma coadyuvante, los corticoides han sido utilizados para tratar la reacción inflamatoria asociada. Sin embargo, su uso no tiene repercusión en la agudeza visual final.

En conclusión, las manifestaciones oculares constituyen graves complicaciones de la infección por Bartonella. La neuroretinitis y las otras formas de afectación del segmento posterior pueden amenazar la visión. Por ello, es importante realizar un diagnóstico correcto de forma precoz e instaurar el tratamiento antibiótico para evitar el desarrollo de complicaciones oculares y la consiguiente pérdida visual. La antibioterapia se recomienda en aquellos casos en los que exista compromiso del segmento posterior, para acelerar la recuperación visual y evitar el desarrollo de recidivas. No obstante, el uso de antibióticos no es necesario en las formas anteriores o en el síndrome oculoglandular de Parinaud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson BE, Neuman MA. Bartonella spp. as emerging human pathogens. Clin Microbiol Rev. 1997; 10: 203-219.
2. Chaloner GL, Harrison TG, Coyne KP, Aanensen DM, Birtles RJ. Multilocus sequence typing of Bartonella henselae in the United Kingdom indicates that only a few, uncommon sequence types are associated with zoonotic disease. J Clin Microbiol. 2011; 49: 2132-7.
3. Franz B, Kempf VA. Adhesion and host cell modulation: critical pathogenicity determinants of Bartonella henselae. Parasit Vectors. 2011; 4: 54.
4. Curi AL, Machado D, Heringer G, Campos WR, Lamas C, Rozental T, Gutierrez A, Orefice F, Lemos E. Cat-scratch disease: ocular manifestations and visual outcome. Int Ophthalmol. 2010; 30(5): 553-8.
5. Parinaud H. Conjunctivite infectieuse araisant transmise a l'homme par les animaux. Bull Xoc Ophthalmol Paris. 1889; 2: 29-31.
6. Cassady JV, Culbertson CS. Cat-scratch disease and Parinaud's oculoglandular syndrome. AMA Arch Ophthalmol. 1953; 50: 68-74.
7. Sweeney VP, Drance SM. Optic neuritis and compressive neuropathy associated with cat scratch disease. Can Med Assoc J. 1970; 103: 1380-1.
8. Kalogeropoulos C, Koumpoulis I, Mentis A, Pappa C, Zafeiropoulos P, Aspiotis M. Bartonella and intraocular

- inflammation: a series of cases and review of literature. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5: 817-29.
9. Cunningham ET, Koehler JE. Ocular bartonellosis. *Am J Ophthalmol*. 2000; 130: 340-349.
 10. Ormerod LD, Skolnick KA, Menosky MM, Pavan PR et al. Retinal and choroidal manifestation of cat-scratch disease. *Ophthalmology*. 1998; 105: 1024-1031.
 11. Fournier PE, Lelievre H, Eykyn SJ, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of Bartonella quintana and Bartonella henselae endocarditis: a study of 48 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2001; 80(4): 245-251.
 12. Marra CM. Neurologic complications of Bartonella henselae infection. *Curr Opin Neurol*. 1995; 8(3): 164-169.
 13. Wong TZ, Kruskal J, Kane RA, Trey G. Cat-scratch disease simulating lymphoma. *J Comput Assist Tomogr*. 1996; 20(1): 165-166.
 14. Resto-Ruiz S, Burguess A, Anderson BE. The role of the host immune response in pathogenesis of Bartonella henselae. *DNA Cell Biol*. 2003; 22: 431-40.
 15. Rodriguez G, Torres BE, Motta A. Bacillary angiomatosis. *Biomedica*. 2002; 22: 141-54.
 16. Foucault C, Brouqui P, Raoult D. Bartonella quintana characteristics and clinical management. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12: 217-23.
 17. Brouqui P, Houpiquian P, Dupont HT, et al. Survey of the seroprevalence of Bartonella quintana in homeless people. *Clin Infect Dis*. 1996; 23(4): 756-759.
 18. Comer JA, Flynn C, Regnery RL, Vlahov D, Childs JE. Antibodies to Bartonella species in inner-city intravenous drug users in Baltimore, Md. *Arch Intern Med*. 1996; 156(21): 2491-2495.
 19. Karem KL, Paddock CD, Regnery RL. Bartonella henselae, B. quintana, and B. bacilliformis: historical pathogens of emerging significance. *Microbes Infect*. 2000; 2(10): 1193-1205.
 20. Terrada C, Bodaghi B, Conrath J, Raoult D, Drancourt M. Uveitis: an emerging clinical form of Bartonella infection. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15(Suppl 2): 132-133.
 21. Carithers HA. Cat-scratch disease. An overview based on a study of 1,200 patients. *Am J Dis Child*. 1985; 139(11): 1124-1133.
 22. Reed JB, Scales DK, Wong MT, Lattuada CP et al. Bartonella henselae neuroretinitis in cat-scratch disease—diagnosis, management and sequelae. *Ophthalmology*. 1998; 105: 459-466
 23. Suhler EB, Lauer AK, Rosenbaum JT. Prevalence of serologic evidence of cat scratch disease in patients with neuroretinitis. *Ophthalmology*. 2000; 107(5): 871-876.
 24. Ormerod LD, Dailey JP. Ocular manifestations of cat-scratch disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999; 10(3): 209-216.
 25. Patel SJ, Petrarca R, Shah SM, Zimmer-Galler I, Janjua KA, Do DV, Nguyen QD. Atypical Bartonella henselae chorioretinitis in an immunocompromised patient. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008; 16(1): 45-9.
 26. Martínez-Osorio H, Calonge M, Torres J, González F. Cat-scratch disease (ocular bartonellosis) presenting as bilateral recurrent iridocyclitis. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(5): e43-5.
 27. Solley WA, Martin DF, Newman NJ, et al. Cat scratch disease: posterior segment manifestations. *Ophthalmology*. 1999; 106(8): 1546-1553.
 28. Matsuo T, Yamaoka A, Shiraga F, Takasu I et al. Clinical and angiographic characteristics of retinal manifestation in cat scratch disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2000; 44: 182-186.
 29. Dehio C. Recent progress in understanding Bartonella-induced vascular proliferation. *Curr Opin Microbiol*. 2003; 6: 61-65.
 30. Kirby JE. In vitro model of Bartonella henselae induced angiogenesis. *Infect Immun*. 2004; 72(12): 7315-7317.
 31. Kodama T, Masuda H, Ohira A. Neuroretinitis associated with cat-scratch disease in Japanese patients. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003; 81: 653-657.
 32. Soheilian M, Markomichelakis N, Foster CS. Intermediate uveitis and retinal vasculitis as manifestations of cat scratch disease. *Am J Ophthalmol*. 1996; 122(4): 582-584.
 33. Giladi M, Kletter Y, Avidor B, et al. Enzyme immunoassay for the diagnosis of cat-scratch disease defined by polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 1852-8.
 34. Immunologic response to Bartonella henselae as determined by enzyme immunoassay and Western blot analysis. *Am J Clin Pathol*. 1997;108:202-209
 35. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, et al. Recommendations for treatment of human infections caused by Bartonella species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48: 1921-1933.