



Universidad de Valladolid

MASTER EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

CURSO 2016-2017

Trabajo Fin de Máster

“ESTUDIO RETROSPECTIVO DE CASOS DE
SÍNDROME DE POSNER-SCHLOSSMAN:
ETIOLOGÍA Y PAUTAS DE TRATAMIENTO
ACTUALES”.

Autor: Andrea Patricia Viteri Chancusi

Tutores: Doctores Fernando Ussa Herrera / Yolanda Diebold Luque

Julio del 2017



AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA EXPOSICIÓN PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

(Art. 6.2 del Reglamento de la UVA sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo Fin de Máster)

D. Fernando Ussa Herrera y Dña. Yolanda Diebold Luque, en calidad de Tutores de la alumna **Dña. Andrea Patricia Viteri Chancusi** del Máster en Investigación en Ciencias de la Visión, Curso académico: 2016-2017

CERTIFICAN haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado:
"ESTUDIO RETROSPECTIVO DE CASOS DE SÍNDROME DE POSNER-SCHLOSSMAN: ETIOLOGÍA Y PAUTAS DE TRATAMIENTO ACTUALES".
y estar de acuerdo con su exposición pública en la convocatoria de 21 de julio de 2017.

En Valladolid a 13 de julio de 2017

Vº Bº

Fdo.: Dr. Fernando Ussa Herrera

El/La Tutor/a

Vº Bº

Fdo. Dra. Yolanda Diebold Luque

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores, los doctores Fernando Ussa y Yolanda Diebold, por el tiempo que me han dedicado, por su paciencia y sobre todo por los consejos recibidos, que sirvieron para mejorar este trabajo y servirán para perfeccionar proyectos en el futuro. Agradezco a mis compañeros del hospital por sus consejos, su apoyo y su ánimo. A mi familia por sus palabras y su apoyo incondicional cuando más lo necesitaba en esta y otras etapas de mi vida personal y profesional. También agradezco al personal del IOBA que en algún momento me facilitó el material y recursos para poder llevar a cabo este trabajo.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	1
1. RESUMEN	2
1.2. <i>Abstract</i>	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1. <i>Signos y síntomas</i>	4
2.2. <i>Diagnóstico diferencial</i>	5
2.3. <i>Etiología</i>	6
2.4. <i>Citomegalovirus</i>	7
2.5. <i>Tratamiento médico</i>	9
2.6. <i>Tratamiento quirúrgico</i>	10
3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	11
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	12
4.1. <i>Hipótesis</i>	12
4.2. <i>Objetivos generales</i>	12
4.3. <i>Objetivos específicos</i>	12
5. MATERIAL Y MÉTODOS	13
5.1. <i>Aspectos éticos</i>	13
5.2. <i>Diseño del estudio y pacientes</i>	13
5.3. <i>Recogida y análisis de datos</i>	13
5.4. <i>Criterios de inclusión</i>	14
5.5. <i>Criterios de exclusión</i>	14
5.6. <i>Análisis estadístico</i>	14
6. RESULTADOS	16
6.1. <i>Descripción demográfica de la muestra</i>	16
6.2. <i>Datos clínicos de las crisis</i>	16
6.3. <i>Relación Herpesviridae-Síndrome de Posner-Schlossman</i>	17

6.4. Tratamiento médico vs tratamiento quirúrgico.....	18
6.5. Evolución	18
7. DISCUSION	20
<i>Limitaciones del estudio</i>	23
<i>Trabajos futuros</i>	23
8. CONCLUSIONES	24
9. BIBLIOGRAFÍA.....	25
ANEXO I: APROBACIÓN DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL IOBA	28
ANEXO II: TABLA DE RECOGIDA DE DATOS	29
ANEXO III: SISTEMA DE GRADUACIÓN DE INFLAMACIÓN DE CÁMARA ANTERIOR.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ANR: Anillo neuroretiniano

AV: Agudeza visual

CA: Cámara anterior

CAP: Cierre angular primario

CIE: Clasificación internacional de enfermedades

CMV: Citomegalovirus

DM: Desviación media

ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

EBV: Virus de Epstein-Barr

FHI: Iridociclitis heterocrómica de Fuchs

GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto

HVS: Herpes virus simple

MD: desviación media

MT: Malla trabecular

NOIA: Neuritis óptica isquémica anterior

PCRq: Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (en tiempo real).

PIO: Presión intraocular

SAR: Sistema de autorregulación de la retina

SPS: Síndrome de Posner-Schlossman

UA: Uveítis anterior

GU: Glaucoma uveítico

VFI: Índice de fijación visual

1. RESUMEN

Objetivo: Establecer la asociación entre los virus de la familia *Herpesviridae* y la crisis glaucomatociclítica en pacientes de la Unidad de Glaucoma del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA), de la Universidad de Valladolid, del año 2007 hasta 2017 y evaluar el tratamiento más apropiado para la esta enfermedad.

Diseño: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional.

Material y métodos: Se revisó las historias clínicas de quince pacientes, ocho con diagnóstico de Síndrome de Posner-Schlossman (SPS), de los cuales se examinó las características demográficas, y siete pacientes tenían diagnóstico de glaucoma uveítico (GU) no compatible con SPS, éstos se incluyeron para comparar la presencia de virus de la familia *Herpesviridae* entre las enfermedades. Se investigaron antecedentes clínicos o de laboratorio (reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en humor acuoso) de infección por estos virus. Se analizó la evolución de los pacientes con diagnóstico de SPS tomando datos de la agudeza visual, campos visuales y la respuesta de la presión intraocular (PIO) con el tratamiento recibido. El análisis estadístico se hizo con el software SPSS.

Resultados: La mayoría de pacientes con SPS fueron hombres (62,5%), la media de edad fue de $52 \pm 9,91$ años. El síntoma más prevalente fue el dolor ocular (100%) y el signo más frecuente los precipitados retroqueráticos (75%). La PIO media durante las crisis fue $47,6 \pm 7,4$ mmHg. Las recaídas anuales fueron de $5,13 \pm 3,18$. No se encontraron diferencias significativas de antecedentes de infección clínica por virus de la familia *Herpesviridae* entre los grupos. Cuatro pacientes con SPS tenía hecha la prueba de PCR, tres (75%) eran positivos y uno (25%) negativo. No se pudo comparar con el grupo de pacientes con GU porque ninguno tenía hecha la prueba. Ningún paciente con SPS presentó pérdida de agudeza visual o alteraciones del campo visual compatibles con glaucoma. La mayoría de pacientes (62,5%) respondieron al tratamiento médico y un pequeño porcentaje (37,5%) necesitó tratamiento quirúrgico.

Conclusiones: No se encontró una asociación significativa entre la familia *Herpesviridae* y el SPS, aunque se observó que el CMV fue frecuente en las muestras de humor acuoso. El tratamiento médico es adecuado para el control de le enfermedad tomando en cuenta su naturaleza episódica, siendo el tratamiento quirúrgico necesario solo en casos de difícil control.

1.2. Abstract

Objective: To establish the association between viruses from *Herpesviridae* family and glaucomatocyclitic crisis in patients of the Glaucoma Unit of the Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) from 2007 to 2017 and to evaluate the most appropriate treatment for this illness.

Design: Retrospective, descriptive and observational study.

Material y methods: Medical records of fifteen patients were reviewed, eight were diagnosed with Posners Schlossman Syndrome (SPS) and seven had the diagnosis of uveitic glaucoma (GU) not compatible with SPS who were included in the comparison to determine the presence of viruses from *Herpesviridae* family between the illnesses. Additionally we observed the demographic characteristics of patients with SPS. Between the data collected we found the clinical antecedent of infection and laboratory results (through polymerase chain reaction (PCR)). The evolution was analyzed with parameters that included the visual acuity, visual fields and the intraocular pressure (PIO) response to treatment. The statistical analysis was run with SPSS software.

Results: The majority of patients with SPS were male (62,5%), their mean age was $52 \pm 9,91$ years. The most prevalent symptom was ocular ache (100%) and the most frequent sign was keratic precipitates (75%). The PIO during crisis was 47, $63 \pm 7,4$ mmHg. The annual relapses were $5,13 \pm 3,18$. No significant differences were found in clinical infection antecedents by viruses from *Herpesviridae* family between SPS and GU. The PCR test was delivered to four patients with SPS, three of them were positive (75%) and one was negative (25%). CMV was the most frequent virus. Since none of the patients with GU had the test we couldn't make a comparison. None of the patients presented visual loss nor alteration compatible with glaucoma in visual fields.

Conclusion: Given the previous described results, it is concluded that there is (a) (no) significant association between *Herpesviridae* family and SPS, although CMV was observed frequently in the aqueous humor samples. Medical treatment is adequate to control the illness regarding its episodic nature, being surgical treatment an option for refractory cases.

2. INTRODUCCIÓN

Fueron Posner y Schlossman quienes, en 1948, describieron por primera vez un síndrome caracterizado por ataques recurrentes unilaterales de uveítis anterior **(UA)** con presión intraocular **(PIO)** marcadamente elevada, denominándola crisis glaucomatociclítica¹ también conocida como Síndrome de Posner-Shlossman **(SPS)**. Los únicos datos de frecuencia provienen de un estudio realizado en Finlandia en 1997, en el que obtuvieron una incidencia de 0,4/10000 habitantes año y una prevalencia de 1,9/10000 habitantes año².

2.1. **Signos y síntomas**

Se caracteriza por episodios recurrentes de ciclitis no granulomatosa moderada unilateral que se manifiesta con visión borrosa con halos, dolor e hiperemia conjuntival, de poca o moderada intensidad, y cefalea. Se observa una PIO muy elevada³ y también la existencia de edema corneal, reacción inflamatoria leve de cámara anterior con poca turbidez y células⁴. Otros hallazgos típicos del SPS son precipitados muy finos no pigmentados, generalmente individuales y dispersos sobre la córnea y la ausencia de sinequias posteriores. Se ha encontrado que solo en el 30-40% de casos existen diferencias obvias de color o heterocromía. En el resto de casos solo hay una ligera diferencia de color, o hipocromía unilateral por atrofia sectorial del iris, tras varios ataques. El ángulo de cámara anterior se mantiene abierto durante los ataques⁵.

Su curso suele ser autolimitado, desapareciendo los signos y los síntomas en horas o semanas de forma espontánea, aunque suele tener una resolución inicialmente rápida con la administración de esteroides tópicos y fármacos hipotensores. El pronóstico en principio es benigno con el nervio óptico y los campos visuales normales^{3, 6}. Sin embargo, la recurrencia de las crisis puede provocar potencialmente el desarrollo de glaucoma secundario crónico en el 25% de casos³. Aunque Kass M. et al. describen que el 45% de los pacientes con SPS tenían glaucoma primario de ángulo abierto concomitante con cambios glaucomatosos del nervio óptico y del campo visual⁷. Otra patología del nervio óptico reportada ha sido la neuritis óptica isquémica anterior **(NOIA)** no arterítica⁸. Cabe mencionar que se ha observado que personas

que han sufrido crisis repetidas durante más de diez años poseen 2,8 veces más riesgo de sufrir glaucoma crónico⁷.

Se han estudiado las alteraciones del nervio óptico antes, durante y después del ataque. Durante el ataque el volumen y el área del anillo neuroretiniano (**ANR**) disminuyen, mientras que el volumen y el área de la copa se incrementan. El anillo de fibras nerviosas de la retina disminuye, seguido por la recuperación de valores normales. En la flujometría se evidenció la disminución del flujo en la región peripapilar temporal y nasal, también a nivel de ANR. Hubo además incremento del espacio intercapilar, lo cual indica un número menor de capilares para la circulación activa. Los resultados demuestran que la cabeza del nervio óptico sufre cambios significativos durante los ataques, pero su naturaleza es transitoria y reversible. El incremento agudo de la PIO, que caracteriza a la crisis glaucomatociclítica, pone en marcha al sistema de autorregulación de la retina (**SAR**). Este sistema eleva el flujo capilar en respuesta a la elevación de la PIO para mantener un aporte sanguíneo adecuado. Pero cuando la PIO incrementa en exceso el SAR pierde la habilidad de mantener un flujo adecuado; es en este punto cuando se presentan valores de flujo extremadamente bajos. Con la recuperación de valores bajos de PIO, el flujo se eleva⁹.

2.2. Diagnóstico diferencial

Para distinguir un SPS hay que realizar diagnóstico diferencial con el cierre angular primario (**CAP**), la hipertensión intraocular (**HTO**), el glaucoma primario de ángulo abierto (**GPAA**), la iridociclitis heterocrómica de Fuchs (**FHI** por sus siglas en inglés)^{6,10}: En el CAP los síntomas y signos son similares, sin embargo, en la gonioscopia se ve un ángulo cerrado. El GPAA y la HTO no suelen producir síntomas, suelen ser bilaterales asimétricos y no se ve reacción inflamatoria de cámara anterior. La FHI es también un tipo de glaucoma uveítico (**GU**), pero crónico, en el que se produce pérdida de pigmento iridiano y atrofia con o sin heterocromía en el ojo afectado, con presencia de precipitados queráticos estrellados finos y cataratas subcapsulares posteriores, con o sin nódulos de Koeppe.

2.3. Etiología

La etiología de esta enfermedad no ha sido aún bien dilucidada. Se ha relacionado con mecanismos inmunes, los virus de la familia *Herpesviridae* y alteraciones a nivel vascular, entre otros^{3, 7,11}. La crisis glaucomatociclítica se ha visto asociada a varios factores que incluyen: las condiciones alérgicas, las infecciones virales y el daño oxidativo del ácido desoxirribonucleico (**ADN**) en la malla trabecular (**MT**)^{12,13}.

En los estudios que apoyan una patología vascular de base, se ha visto que la vasodilatación mediada por flujo (**FMD**) es menor en pacientes con SPS que en controles (4,81% y 7,89% respectivamente). La FMD de la arteria braquial es una respuesta sistémica de vasodilatación ante la isquemia/hipoxia que implica un incremento del flujo sanguíneo para reparar de daño transitorio inducido por una noxa. Una FMD menor en pacientes jóvenes con SPS implica disfunción endotelial a nivel sistémico¹³.

Aproximadamente el 50% de las UA están relacionadas con determinados alelos de HLA-B27; sin embargo, en los estudios del SPS se han encontrado datos contradictorios^{13, 14}. Se ha descrito una asociación significativa en una pequeña población japonesa del haplotipo HLA-Bw54 con el 41% de casos de SPS¹⁵, sugiriendo que los factores inmunogenéticos podrían jugar un rol importante en la patogénesis del SPS. En otro estudio, fueron identificados dos haplotipos de alto riesgo: HLA-A*1101~C*1402 y B*5101~C*1402, ambos haplotipos asociados al HLA-C*1402. Mientras que HLA-B*1301 plus B*1301~C*0304 fueron significativamente menores en los pacientes con SPS que en los controles, indicando que los individuos con este haplotipo podrían tener un riesgo reducido de desarrollar crisis glaucomatociclítica. El alelo de HLA-B27 fue relativamente raro estando presente en solo el 4% de los pacientes con SPS y en el 3.5 % de los controles. En contraste, este alelo es frecuente en la UA aguda, por lo cual los autores opinan que son dos tipos de uveítis diferentes¹⁴.

En cuanto a causas infecciosas del SPS, el patógeno relacionado en varios estudios es el citomegalovirus (**CMV**)¹⁶⁻²⁰, miembro de la familia *Herpesviridae*. La primera descripción del rol

patogénico del CMV en la UA data de 1987, cuando Block Michel demostró que el CMV podía ser responsable del SPS¹². Se desconoce si la infección por CMV es espontánea o si el virus se reactiva por alguna causa inflamatoria, con lo que el virus latente reactivado podría incitar una respuesta inmune endotelial y la trabeculitis asociada. Características como la endotelitis con incremento de la PIO tan elevada en comparación a la inflamación de cámara anterior observada, y las formas de los precipitados recuerdan a la queratouveitis causada por el virus herpes simple, lo cual sugiere la participación de esta familia en la patogenia del SPS.

2.4. Citomegalovirus

El CMV es un virus oportunista que establece una infección latente de por vida en células endoteliales, macrófagos y células progenitoras de granulocitos tras la primo infección. La seroprevalencia difiere entre poblaciones. Por ejemplo en Estados Unidos es de 50,4% en individuos de edades comprendidas entre 6-49 años, mientras que en Francia e Italia es de 49,5% y 73,3%, respectivamente⁴. Esta cifra es mayor en países asiáticos (87-100%)²¹. La reactivación del CMV es la mayor causa de mortalidad en pacientes con inmunodepresión. La reactivación usualmente se limita a tejidos inflamados y a ciertos tipos de cáncer; en pacientes inmunocompetentes se ha asociado a estrés, la inflamación crónica y al uso de corticoides²². A pesar de ser relativamente común, la infección por CMV rara vez causa enfermedades oculares en personas inmunocompetentes. Sin embargo la literatura reciente indica que el CMV puede causar una UA crónica y/o aguda recurrente y endotelitis corneal en pacientes por lo demás sanos⁴. Entre las manifestaciones de afección ocular relacionadas al CMV además del SPS está la FHI, que constituye uno de los diagnósticos diferenciales del SPS¹¹. Algunos estudios han encontrado que el análisis por Reacción en Cadena de la Polimerasa (**PCR**, por sus siglas en inglés) resultó positivo para CMV en el 52,2% de pacientes con SPS²².

Las observaciones clínicas de que las lesiones corneales endoteliales siempre empiezan desde la periferia y se mueven hacia el centro corneal, implican que los tejidos alrededor de la córnea como la MT o cuerpo ciliar podrían ser reservorios del CMV²³. Aunque la patogenia de la endotelitis corneal por CMV no ha sido comprendida aún, se cree que la desviación inmune

asociada a la cámara anterior (**ACAID**) podría jugar un rol importante en la patogénesis de la endotelitis herpética. Zeng et al. establecieron un modelo animal induciendo ACAID en conejos primero inoculados con virus Herpes simple (**HSV**) inactivado y después infectados vía intracameral con HSV. En estos animales las lesiones endoteliales desarrollaron apariencia clínica semejante a la endotelitis humana. Si el CMV se reactiva en la cámara anterior y la ACAID previene el control de su proliferación por inmunidad mediada por células, la infección viral se puede desarrollar en el endotelio corneal²³.

Entre los factores inmunogénicos relacionados con el CMV, se ha observado que el Factor de Crecimiento Transformante β (**TGF- β**) se encuentra incrementado en el humor acuoso de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y también en pacientes con UA hipertensiva. Se considera una citoquina cardinal que incrementa la resistencia de la MT; las células en esta estructura son consideradas un foco de inflamación en la UA hipertensiva. Choi et al. realizaron un análisis *in vitro* cuyo propósito era investigar si las células de la MT, que son las células clave en la regulación de la presión intraocular, podrían soportar la replicación del CMV y estudiar cambios relevantes. La eficiencia de la replicación del CMV depende en el nivel de madurez de la célula y que las células necesitan alcanzar cierto grado de diferenciación para la expresión de genes virales. De acuerdo con esto, las células de la MT estarían en la etapa de diferenciación para ser permisivas. Se evidenció que el ADN viral incrementaba significativamente en cultivos de células humanas de la MT. En el estudio, el CMV producía cambios citopáticos en las células de la MT incluyendo: edema celular, desorganización y disminución en el número de fibras de estrés. La contracción de las fibras de estrés en las células de la MT provoca rigidez y aumento de la resistencia de salida de flujo, todo sumado contribuye para incremento de la PIO. En el estudio se demostró además que durante los primeros días pos infección hubo una elevación significativa del TGF- β 1 en células de la MT. El CMV induce la secreción de esta citoquina desde fibroblastos y astrocitos infectados²⁴.

Otros estudios también han medido citoquinas en el humor acuoso de pacientes con SPS. Se han observado niveles elevados de IL-6, CCL-2, CXCL8 y el cambio de GM-CSF a G-CSF que son

cambios comunes asociados a inflamación intraocular²². El CMV evade los sistemas inmunes innato y adaptativo mediante múltiples mecanismos que envuelven la regulación negativa de la expresión de MHC, inhibición de DC y la activación de las NK²².

Las alteraciones de concentraciones de las citoquinas son también importantes para el tratamiento que se utiliza²⁵. Se ha visto que el tratamiento con dexametasona disminuye el TGF- β cinco días tras la infección, aunque este efecto es menor entre los 7 a 10 días después de la infección. Esto explicaría la restauración rápida de la UA viral con los corticoesteroides convencionales. Flugle-Koch et al. reportaron que la dexametasona disminuiría el TGF- β en etapas tempranas, pero eventualmente los niveles de la citoquina se elevan con tratamientos prolongados, lo cual activaría las células de la MT.

Entre las complicaciones de la UA la más frecuente es el glaucoma. La segunda complicación más frecuente de la UA es la catarata. Esto se ha relacionado sobre todo con la duración de la terapia con corticoides¹⁶.

El diagnóstico de SPS es esencialmente clínico y se basa en ataques repetidos de PIO elevada con signos inflamatorios mínimos, si el diagnóstico no está claro, se puede analizar el humor acuoso buscando la presencia de ADN de CMV¹⁶.

2.5. Tratamiento médico

Los fármacos hipotensores se han utilizado para el control de la PIO en la UA, clásicamente el timolol y los inhibidores de la anhidrasa carbónica³. Los análogos de las prostaglandinas no eran muy ampliamente utilizados debido a sus posibles efectos proinflamatorios. Sin embargo ahora son considerados fármacos de primera línea mientras la inflamación esté controlada, pues se ha demostrado que el uso de los análogos de las prostaglandinas produce una importante reducción de la PIO en pacientes con uveítis sin mayor riesgo de edema macular cistoide o de exacerbaciones de la inflamación²⁸.

El ganciclovir es un antiviral de la familia de los nucleósidos que inhibe la síntesis de ADN viral²⁵. Prácticamente no se metaboliza (1-2%), se elimina por filtración glomerular y secreción tubular activa. El valganciclovir es un pro-fármaco que tiene las mismas propiedades que el ganciclovir. Estos fármacos son activos contra la familia *Herpesviridae*. No obstante son solamente virustáticos, el tratamiento con el inhibidor de la polimerasa ganciclovir no afecta la producción del TGF- β ²⁵.

2.6. Tratamiento quirúrgico

La opción más utilizada es la trabeculectomía. Este procedimiento provoca una disminución importante de la PIO. El problema con la trabeculectomía radica en la cicatrización de la herida. Si es excesiva, su propiedad filtrante falla. Si la cicatriz es insuficiente, se puede producir hipotonía.

Los casos de GU pueden ser relativamente resistentes al tratamiento quirúrgico, incluyendo cirugías filtrantes, comparados al GPAA, posiblemente a causa de que la inflamación crónica asociada puede acelerar la cicatrización de la herida, resultando en fracaso del drenaje quirúrgico. Según Ohira et al. la facoemulsificación es un posible factor pronóstico para el fracaso quirúrgico de la trabeculectomía en el GPAA, por los niveles elevados prolongados de citoquinas pro inflamatorias. Los niveles altos de algunas citoquinas pueden afectar el proceso de cicatrización de la ampolla filtrante tras la trabeculectomía, lo cual podría explicar los pobres resultados en estos ojos²⁵.

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El propósito de este TFM fue estudiar la relación existente entre la familia *Herpesviridae* y la crisis glaucomatociclítica en un grupo de pacientes tratados en la Unidad de Glaucoma del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (**IOBA**) de la Universidad de Valladolid en el período comprendido entre los años 2007 a 2017, tomando en cuenta que los estudios que se han realizado han sido hechos en otras poblaciones, y su etiología no está totalmente clara.

El poder definir la relación existente entre la infección por virus de la familia *Herpesviridae* y el SPS ayudaría comprender los procesos fisiopatológicos relacionados con la enfermedad.

Nuestra aproximación con el TFM permitiría establecer el tratamiento más adecuado, dando mejores resultados a corto plazo, mejorando la sintomatología. También daría mejor resultado a largo plazo, evitando potenciales efectos deletéreos en la visión por el daño crónico que altera estructuralmente al nervio óptico afectando la función y, por lo tanto, a la calidad de vida de las personas que padecen de crisis glaucomatociclíticas.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1. Hipótesis

La infección y/ o reactivación por parte de miembros de la familia *Herpesviridae* es un factor de riesgo para el desarrollo de la crisis glaucomatociclítica conocida como SPS en pacientes de la Unidad de Glaucoma del IOBA del año 2007 hasta 2017.

4.2. Objetivos generales

- Determinar la asociación entre los virus de la familia *Herpesviridae* y la crisis glaucomatociclítica en la población estudiada.
- Estimar el tratamiento actual más apropiado para la crisis glaucomatociclítica.

4.3. Objetivos específicos

1. Identificar la presencia de antecedentes de enfermedad herpética por clínica o por serología y la positividad de ADN viral en humor acuoso.
2. Evaluar la respuesta al tratamiento médico de los pacientes con crisis glaucomatociclítica.
3. Determinar la respuesta al tratamiento quirúrgico para el control de las crisis de incremento de presión en la crisis glaucomatociclítica.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación del IOBA (Anexo I). Cumple los principios de la Declaración de Helsinki, la Ley Orgánica 15/99, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) y el Real Decreto, 1720/2007 por el que se aprueba el Reglamento de Desarrollo de la LOPD, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Se nos informó que para este tipo de estudio no era necesario solicitar aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica Área de Salud Valladolid – Este (CEIC-VA-ESTE-HCUV)

5.2. Diseño del estudio y pacientes

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional. La muestra fue constituida por pacientes diagnosticados de SPS en la consulta de la Unidad de Glaucoma del IOBA durante el período 2007 hasta el año 2017.

Se realizó una búsqueda con el sistema OMI de los pacientes diagnosticados de GU según la Clasificación internacional de Enfermedades (CIE) 9= 365.62. Entre ellos se seleccionaron a aquellos con diagnóstico de SPS. También se utilizaron en el estudio a los pacientes con diagnóstico de GU no compatible con SPS para evaluar si había diferencias en la posible participación de los virus de la familia *Herpesviridae* entre los dos grupos.

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en *Pubmed* utilizando las palabras claves: Posner-Schlossman, citomegalovirus, PCR, glaucoma, treatment. Se obtuvieron 95 artículos y se incluyeron 30 en este estudio.

5.3. Recogida y análisis de datos

Los datos de interés para el estudio fueron apuntados en una tabla de Word (Anexo II) tras la revisión de las historias clínicas. Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio. Entre los datos registrados constan: fecha de diagnóstico, fecha de última visita, sexo, edad,

síntomas y signos durante las crisis, recaídas, PIO máxima alcanzada durante crisis, PIO inicial y final, evolución de la agudeza visual (**AV**).

Mediante la información recopilada se investigó también la existencia de antecedentes de manifestación clínica de infección por virus de la familia *Herpesviridae*. Se realizó además una revisión de la base de datos del Laboratorio de Biología Molecular del IOBA (Inmunolab) para establecer la positividad de ADN en el humor acuoso mediante PCR cuantitativa (**PCRq**) de los pacientes que fueron incluidos en el estudio.

Se registraron los campos visuales inicial y final de cada paciente para evaluar cambios importantes de la sensibilidad y la alteración del índice de fijación visual (**VFI**, por sus siglas en inglés) y de la desviación media (**MD**, por sus siglas en inglés). Consta además en la tabla los tratamientos recibidos durante el seguimiento de los pacientes en el IOBA y el tratamiento con el que permanecieron los pacientes hasta la última visita. Finalmente, se analizó la respuesta de la PIO al tratamiento médico y quirúrgico.

5.4. Criterios de inclusión

- Pacientes atendidos en la consulta de Glaucoma del IOBA entre los años 2007 y 2017 con diagnóstico de Posner-Schlossman y con glaucoma uveítico sin causa filiada.

5.5. Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de uveítis secundaria (fragmentos de cristalino, silicona)
- Pacientes con diagnóstico de uveítis intermedia o panuveítis.

5.6. Análisis estadístico

El programa utilizado para el análisis estadístico fue el software SPSS para Windows versión 15.0 (SPSS Inc, Chicao, Illinois, EE.UU.) y Microsoft Office Excel (Microsoft, Redmond, Washington, EE.UU.).

Se realizó un análisis descriptivo para establecer las características demográficas obteniendo la frecuencia de la enfermedad en cada sexo y la frecuencia de los síntomas. Se obtuvo la media, mediana y desviación estándar (**SD**) de las variables edad y PIO máxima alcanzada según los

registros. Para evaluar la relación entre el los virus de la familia *Herpesviridae* y el SPS se utilizó la razón de probabilidades u *Odds Ratio*, evaluando la presencia o ausencia de antecedentes clínicos y la positividad del PCRq del humor acuoso en los pacientes con diagnóstico de SPS y los pacientes con diagnóstico de GU. Se utilizó la prueba de chi cuadrado para valorar si las diferencias eran estadísticamente significativas entre los grupos. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando $p \leq 0,05$.

6. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio las historias de quince pacientes vistos en el IOBA entre los años 2007 y 2017, entre los cuales ocho tenían diagnóstico de crisis glaucomatociclítica y siete diagnóstico de GU. Algunos pacientes habían sido referidos desde otros centros y no portaban la información de su evolución previa; en otros casos en la historia clínica del IOBA constaban fotocopias del seguimiento en otros centros, sin embargo eran poco legibles, por lo cual la información en estos casos era incompleta.

6.1. Descripción demográfica de la muestra

Se estudiaron las características demográficas de los pacientes con crisis glaucomatociclítica. La prevalencia fue mayor en hombres que en mujeres (62,5% vs 37,5% respectivamente), el riesgo de presentar la enfermedad en hombres fue dos veces mayor que en mujeres; sin embargo la asociación del sexo con la enfermedad no fue estadísticamente significativa (OR=2,22; IC= 0,28-17,63; p= 0,579).

La edad media de los pacientes con diagnóstico de SPS en el estudio fue de $52 \pm 9,91$ años (rango 42-71).

Sexo	Porcentaje %	Frecuencia
Hombres	62,5%	5
Mujeres	37,5%	3

6.2. Datos clínicos de las crisis

Entre la información que se obtuvo se determinó la frecuencia de síntomas y signos de los pacientes durante los episodios en los pacientes con crisis glaucomatociclítica. La visión borrosa se presentó en los 8 pacientes (100%), el dolor se presentó en 6 pacientes (75%), la fotofobia constaba en 2 pacientes (25%). En la exploración de polo anterior se registraron precipitados

retroqueráticos finos en 6 pacientes (75%), presencia de células en cámara anterior en 3 pacientes (37,5%; se describía en la historia como una cruz (1+) de células o células escasas), flare leve (descrito en la historia como una cruz (1+)) en 2 pacientes (25%) y atrofia estromal en uno de los pacientes (12,5%).

Tabla 2. Distribución de la frecuencia de síntomas oculares para los pacientes con SPS		
Síntomas	Porcentaje (%)	Frecuencia (n=)
Visión borrosa	100	8
Dolor ocular	75	6
Ojo rojo	62.5	5
Fotofobia	25	2
Signos		
Precipitados retroqueráticos finos	75	6
Células en cámara anterior	37.5	3
Flare	25	2
Atrofia estromal	12.5	1

El promedio de la PIO máxima alcanzada fue de 47, 63 ± 7,405 mmHg; el rango de valores fue entre 33 y 58 mmHg. Es importante aclarar que en algunos casos los pacientes presentaron una PIO elevada mientras eran seguidos en el IOBA. En otros casos los pacientes ya venían con tratamiento de otros sitios y las elevaciones de la PIO no eran muy llamativas. Para el cálculo de la PIO máxima alcanzada se utilizó la mayor cifra registrada en la historia clínica, ya sea tomada en el IOBA o en otro centro. El promedio de recaídas en el grupo de SPS fue de 5,12 al año (rango 2-12).

6.3. Relación entre la familia *Herpesviridae* y el Síndrome de Posner-Schlossman

En lo referente a la relación de los virus de la familia *Herpesviridae* como factor de riesgo para el SPS, se investigó el antecedente de infección por su manifestación clínica en forma de aftas orales referida en la historia clínica y se comparó con la presencia de dicho antecedente en el

grupo de pacientes con GU. Al realizar el análisis se obtuvo que la ausencia de antecedentes de herpes puede ser considerado un factor de protección en cuanto al riesgo de desarrollar SPS o GU, sin embargo no es estadísticamente significativo (OR= 0.5; IC 95%= 0,35-7.104; p = 0.268). También se estudió la posible relación entre el SPS y la familia *Herpesviridae* de una manera más objetiva al analizar la positividad a ADN viral en el humor acuoso mediante PCRq. En cuatro de los ocho pacientes con SPS se realizó la prueba, siendo positiva en el 75% de los casos y negativa en el 25%, en los pacientes con diagnóstico de GU no se realizó PCRq del humor acuoso, la estimación de riesgo no pudo ser obtenida al ser la muestra tan pequeña. También se registraron otros datos que se han relacionado previamente con esta enfermedad y se encontró la positividad de HLA-B27 en uno de los ocho pacientes de SPS.

6.4. Tratamiento médico vs tratamiento quirúrgico

Además se vio la respuesta que tuvieron los pacientes con SPS al tratamiento durante el seguimiento en el IOBA. Tres pacientes (37, 5%) requirieron cirugía, el resto se mantuvo con tratamiento médico, con control de la PIO y la sintomatología durante las crisis. Uno de los pacientes sometidos a cirugía había sido referido desde otro centro por no responder al tratamiento médico recibido previamente, así que desde un inicio se realizó la intervención. Los pacientes que fueron operados han mantenido el control de la PIO hasta la última visita; de ellos, solo uno tuvo hipotonía postoperatoria.

En cuanto al tratamiento reciente, siete (87,5%) de los ocho pacientes con diagnóstico de SPS se mantuvieron con tratamiento médico hasta la última revisión. En todos ellos la pauta incluyó un antiviral derivado de los nucleósidos.

6.5.Evolución

El tiempo promedio de seguimiento de los pacientes en el IOBA fue de 4, 37 años (rango1-11 años). El promedio de la PIO final obtenida en los pacientes del estudio fue 13,25 mmHg. En el grupo de pacientes con tratamiento médico fue de 14,8 mmHg y en los operados fue de 10,66 mmHg. Durante el seguimiento no se evidenció disminución importante de la AV en los casos de SPS, sólo uno de los pacientes presentó menor AV al desarrollar una catarata subscapular

posterior, que hasta la última revisión no había sido intervenida. Se revisó también la evolución de los campos visuales para detectar la presencia de algún cambio importante de la sensibilidad. Hasta su última revisión, los pacientes con SPS mantuvieron campos visuales con una DM mayor a < 6 que según la escala de severidad de Hodapp, Parish Y Anderson (**HAP**) corresponde a glaucoma inicial, además no habían desarrollado defectos campimétricos que sean compatibles con alteración glaucomatosa. El promedio de disminución de la DM fue de 1.67 dB. En tres pacientes se registró aumento de la DM, en uno de ellos este hecho se registró después de la cirugía de catarata del ojo afectado, en los otros dos podría ser debido al fenómeno de aprendizaje.

Tabla 3. Resultados generales.

Edad (años)	Media= 52 SD= 9,91	Máximo 42	Mínimo 71
PIO (mmHg) Máxima durante crisis	Media= 47, 63 SD= 7,405	Máximo 33	Mínimo 58
Recaídas (al año)	Media= 5,13 SD=3,18	Máximo 2	Mínimo 12
Antecedentes clínicos de infección por herpes	Total 3/10 (30%)	SPS 2/8 (25%)	GU 1/7 (14,28%)
PCRq	Positivo (SPS) 3 (75%)	Negativo (SPS) 1 (25%)	*GU no realizado
Respuesta a tratamiento (n(%))	Médico 5 (62,5)	Quirúrgico 3 (37,5)	
PIO final (mmHg)	Media 13,25 SD= 3,91	Media Tto médico 14,8 SD=3,83	Media Tto quirúrgico 10,66 SD=2,88

7. DISCUSIÓN

Epidemiológicamente, en cuanto a la diferencia de la prevalencia por sexos, algunos autores sostienen que es una enfermedad de predominio masculino^{6, 17}, a pesar de ello en este estudio esta diferencia no es estadísticamente significativa lo cual resulta compatible con otros autores⁴.

La media de edad de los pacientes, al igual que en otros estudios^{3, 22}, fue 52 años. Sin embargo la edad del momento de diagnóstico es más temprana según Päivönsalo-Hietanen et al² y otros autores¹⁷. Es importante tomar en cuenta que algunos pacientes no fueron estudiados inicialmente en el IOBA, y en ciertos casos en las historias clínicas de pacientes diagnosticados en otros sitios constaba la fecha de diagnóstico pero no edad en la que empezaron a instaurarse los episodios, por lo cual sería interesante conocer este dato para conocer la edad promedio de presentación del síndrome.

En la mayoría de los casos estudiados se encontró una clínica predominantemente de dolor con hallazgos poco llamativos al examen físico del polo anterior, principalmente precipitados retroqueráticos, como en estudios previos^{3, 4, 5, 17}, y atrofia de iris solo en uno de los casos, que fue el de mayor duración registrada y en otro se registraba anisocoria¹² que también constan como síntomas según la bibliografía. Vale la pena mencionar que justamente por los escasos hallazgos al examen esta enfermedad podría estar infra diagnosticada y recibir un diagnóstico erróneo. Sobolweska et al. han reportado que el diagnóstico precoz y una terapia apropiada en los pacientes con SPS puede contribuir a un mejor control de la PIO²⁶.

La media de PIO máxima alcanzada durante los ataques fue de 47,63 mmHg, lo cual es compatible con otros estudios realizados anteriormente que describen una PIO entre 40 y 60 mmHg^{3, 11, 12}. Sin embargo, en algunos pacientes que habían sido estudiados en otros sitios se describían episodios de dolor con PIO alta sin registro de la cifra, unos mantenían tratamiento médico desde la primera visita y mantuvieron presiones controladas con medicación

antihipertensiva, con lo cual tal vez las presiones máximas obtenidas de las historias de los pacientes podrían no ser el pico alcanzado y la media de PIO puede haber sido subestimada.

En cuanto a la relación de la enfermedad y los virus de la familia *Herpesviridae*, de los pacientes con diagnóstico de SPS un bajo porcentaje presentó antecedentes positivos de aftas orales (relacionadas con virus del herpes simple tipo I). En este aspecto puede existir un sesgo de memoria, es decir es posible que los pacientes no recuerden de forma precisa el hecho de haber presentado lesiones. En cuanto a la detección del ADN viral por PCR, en los pacientes que dieron resultado positivo, el ADN detectado fue el de CMV lo que concuerda con estudios que consideran a este virus como agente etiológico de la enfermedad^{12, 16, 17, 22,27, 28}. Sin embargo puede resultar negativo en algunos pacientes¹⁶. En uno de los pacientes además se detectó Virus Epstein-Barr (**EBV**). Entre las limitaciones de esta prueba son que el volumen obtenido a veces puede ser insuficiente para determinar la presencia del virus, además que no se suele someter a todos los pacientes a este procedimiento invasivo, ya sea por decisión del médico o del paciente. Es importante mencionar que la especificidad de la PCR en la detección del CMV humor acuoso es de 93% y la sensibilidad de 37%²⁹.

En este estudio se encontró que solo un paciente con SPS tenía positividad para HLA B-27. En estudios previos se ha visto que el componente inmunogenético jugaría también un papel en el desarrollo de la enfermedad, no obstante serían otros haplotipos del HLA los relacionados con la crisis glaucomatociclítica^{14, 15}.

Todos los pacientes recibieron tratamiento, a pesar de que los episodios pueden resolverse espontáneamente, aunque pueden durar días³. Según Sobolewska²⁶ 90% de sus pacientes necesitaron tratamiento ya sea con fármacos antiglaucomatosos o con cirugía. La mayoría de pacientes de este estudio tuvieron una buena respuesta al tratamiento médico al igual que en otros estudios en los cuales en el 63,6% de casos se logró resolución del episodio²⁶. En nuestro estudio el 28,5% fueron refractarios y operados, aunque en un estudio previo este porcentaje ha sido mayor (60%)⁴. Respecto a este tema es importante recordar la naturaleza cíclica del SPS con recurrencias y remisiones por lo cual en teoría no sería necesaria una intervención

quirúrgica sino únicamente en casos que no respondan a terapia médica^{3, 11}. En estudios previos el 36% de pacientes han requerido cirugía adicional a tratamiento médico con antivirales²⁶, lo cual es compatible con los resultados obtenidos de la muestra estudiada. Cabe mencionar que la posibilidad de formación de catarata a los 5 años con trabeculectomía es de 78%.

Todos los pacientes con SPS permanecieron con tratamiento antiviral hasta la última visita, según estudios prospectivos que analizaron la respuesta de la UA causada por CMV el uso de los análogos de los nucleósidos tanto tópicos como sistémicos disminuía la tasa de recurrencias^{3,21,26}. El fracaso del ganciclovir, para eliminar definitivamente al microorganismo que causa la infección, puede deberse a la combinación de las características virustaticas del medicamento y al fenómeno de privilegio inmune que podría jugar un rol en la erradicación del virus²¹.

En referencia a la evolución de la enfermedad, no se observaron cambios en la agudeza visual y el descenso promedio de la sensibilidad en los campos visuales fue mínimo, lo cual apoya la teoría de varios autores sobre la naturaleza, en principio, benigna de la evolución de la enfermedad³. Sin embargo, es importante tener en cuenta que existen estudios que han remarcado el daño relativo del nervio óptico, con neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica o atrofia del nervio óptico^{8,9,11}. Además se ha descrito cambios glaucomatosos en el nervio óptico y alteraciones campimétricas en casos de larga duración^{3,7}. Por este motivo sería interesante contar con la historia completa de la evolución de la enfermedad de los pacientes para evaluar cambios en el nervio óptico dependiendo del número de episodios y el tiempo desde el inicio de los síntomas. Es también importante tomar en cuenta que el tiempo promedio de seguimiento de los pacientes en el IOBA ha sido relativamente corto aunque es similar a otros estudios¹⁶. No obstante Darchuk et al. que llevaron a cabo un seguimiento más largo, de ocho años, también concluyeron que no existen cambios importantes en el campo visual de los pacientes con SPS, aunque cabe mencionar que la muestra en su estudio fue pequeña.

Limitaciones del estudio

- La limitación más importante de este estudio sería el pequeño tamaño de la muestra que no permite obtener resultados estadísticamente significativos.
- Otra de las limitaciones fue la ausencia de cierta información relevante para el estudio en las historias clínicas o la descripción poco precisa de la información relativa a pacientes que habían sido seguidos en otros sitios previamente.
- El que no se haya realizado la PCR a pacientes con diagnóstico de GU no permite realizar una comparación adecuada entre los grupos.
- La ausencia del VFI en los campos visuales de algunos pacientes por el tipo de equipo utilizado para su realización (Humphrey).
- El tiempo de seguimiento de los pacientes. En algunos casos no permitió una valoración más completa de la evolución.

Trabajos futuros

Se podría colaborar con otras instituciones para obtener una muestra más grande para conocer la prevalencia de la enfermedad en la población y obtener resultados más confiables. Además se podría realizar un estudio de PCR en el humor acuoso en más pacientes para determinar la presencia del ADN viral. Entre los aspectos que se pueden mejorar están la realización de una historia clínica más precisa con el fin de conocer la edad de presentación de las crisis y un seguimiento mayor de estos pacientes para conocer si a largo plazo existen daños funcionales o estructurales en el nervio óptico, aspectos que en este estudio no se observaron. Además sería interesante realizar un estudio en el cual se pueda analizar la relación del HLA con el SPS en una población mayor.

8. CONCLUSIONES

Los resultados del estudio concuerdan con la mayoría de autores que han estudiado la crisis glaucomatociclítica en lo que respecta a características demográficas y clínicas, aunque el tamaño de la muestra es pequeño y los resultados no sean estadísticamente significativos.

Teniendo en cuenta esto, se puede concluir de este trabajo lo siguiente:

1. Para estudiar la relación de los virus de la familia *Herpesviridae*, el método más fiable sería la detección de ADN viral mediante PCR en humor acuoso. Sin embargo es importante reconocer que aunque su recolección sea un método relativamente simple en manos experimentadas, no deja de ser un procedimiento invasivo con riesgos para el paciente. Basados en los resultados obtenidos en nuestro estudio sería recomendable realizar una prueba de PCR del humor acuoso en pacientes en quienes se sospeche de SPS, siempre que sea posible.
2. El tratamiento médico es muy útil para el control de la enfermedad durante los ataques agudos. Es importante en estos pacientes mantener el tratamiento antiviral a pesar de que no tengan clínica, por las propiedades viroestáticas del ganciclovir y del valganciclovir.
3. El tratamiento quirúrgico, si bien logra un control mantenido de la PIO, solo sería necesario en casos refractarios al tratamiento quirúrgico en los cuales tal vez ya existe un daño a nivel de la MT tras varios episodios.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Posner A, Schollossman A. Syndrome of unilateral recurrent attacks of glaucoma with cyclitic symptoms. Arch Ophthal. 1948 Apr; 39(4):517-35.
- 2) Päivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Vaahtoranta-Lehtonen H, Saari KM. Incidence and prevalence of different uveitis entities in Finland. 1997. Acta Ophthalmologica Scandinavica, 75: 76–81.
- 3) Siddique SS, Suelves AM, Baheti U, Foster CS. Glaucoma and uveitis. Survey of Ophthalmology. 2013; 58(1): 1-10.
- 4) Accorinti M, et al. Graefes. Cytomegalovirus anterior uveitis: long-term follow-up of immunocompetent patients. Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014 Nov;252(11):1817-24.
- 5) Hollwich F. Clinical aspects and therapy of the Posner-schlossmann-syndrom. Klin Monbl Augenheilkd. 1978 May; 172(5):736-44.
- 6) Putri C, Mercieca K. A Case of Posner-Schlossman Syndrome. British Undergraduate Ophthalmology Society. 2013; 7:1-4.
- 7) Jones R, Pasquale LR, Pavan-Langston D. Herpes simplex virus: an important etiology for secondary glaucoma. International ophthalmology clinics. 2007; 47(2): 103-104.
- 8) Kim TH, Kim JL, Kee C. Optic Disc Atrophy in Patient with Posner-Schlossman Syndrome Korean J Ophthalmol. 2012 Dec; 26(6): 473–477.
- 9) Darchuk V, Sampaolesi J, Mato L, Nicoli C, Sampaolesi R. Optic nerve head behavior in Posner-Schlossman syndrome. Int Ophthalmol. 2001;23(4-6):373-9.
- 10) Rathod A. Posner-Schlossman Syndrome - A Case Report. MRIMS J Health Sciences 2016; 4(3): 177-178.
- 11) Megaw R et al. Posner-Schlossman Syndrome. Surv Ophthalmol 2016 Dec 22; 62 (3): 277-285.
- 12) Rodier-Bonifas C, et al. Cytomegalovirus research using polymerase chain reaction in Posner-Schlossman syndrome. J Fr Ophtalmol. 2011 Jan; 34(1):24-9.
- 13) Shen SC, et al. Peripheral vascular endothelial dysfunction in glaucomatocyclitic crisis: a preliminary study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Jan;51(1):272-6.

- 14) Zhao J, Zhu T, Chen W, Fan BJ, He L, Yang B, et al. (2015) Human Leukocyte Antigens-B and -C Loci Associated with Posner-Schlossman Syndrome in a Southern Chinese Population. PLoS ONE 10(7): e0132179.
- 15) Hirose S, Ohno S, Matsuda H. HLA-Bw54 and glaucomatocyclitic crisis. Arch Ophthalmol. 1985 Dec;103(12):1837-9.
- 16) Su CC et al. Clinical outcomes in cytomegalovirus-positive Posner-Schlossman syndrome patients treated with topical ganciclovir therapy. Am J Ophthalmol. 2014 Nov;158(5):1024-1031.e2.
- 17) Chee SP, Jap A. Presumed fuchs heterochromic iridocyclitis and Posner-Schlossman syndrome: comparison of cytomegalovirus-positive and negative eyes. Am J Ophthalmol. 2008 Dec;146(6):883-9.
- 18) Kandori M, Miyazaki D, Yakura K, Komatsu N, Touge C, Ishikura R, Inoue Y. Relationship between the number of cytomegalovirus in anterior chamber and severity of anterior segment inflammation. Jpn J Ophthalmol. 2013 Nov;57(6):497-502.
- 19) Koizumi N et al. Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis. Ophthalmology. 2008 Feb;115(2):292-297.e3. Epub 2007 Jul 31.
- 20) Yang SY et al. Cytomegalovirus and herpes simplex virus as causes of bilateral anterior uveitis in an immunocompetent patient. J Chin Med Assoc. 2011 Jan; 74(1):48-50.
- 21) Chee SP, Jap A. Cytomegalovirus anterior uveitis: outcome of treatment. Br J Ophthalmol. 2010 Dec; 94(12):1648-52.
- 22) Li J, Ang M, Cheung CMG, Vania M, Chan ASY, Waduthantri S, et al. (2012) Aqueous Cytokine Changes Associated with Posner-Schlossman Syndrome with and without Human Cytomegalovirus. PLoS ONE 7(9): e44453.
- 23) Koizumi N et al. Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis. Ophthalmology. 2008 Feb; 115 (2):292-297.
- 24) Choi JA, Kim JE, Noh SJ, Kyoung Kim E, Park CK, Paik SY. Enhanced cytomegalovirus infection in human trabecular meshwork cells and its implication in glaucoma pathogenesis. Sci Rep. 2017 Feb 27;7: 433-49.

- 25) Ohira S, Inoue T, Iwao K, Takahashi E, Tanihara H (2016) Factors Influencing Aqueous Proinflammatory Cytokines and Growth Factors in Uveitic Glaucoma. PLoS ONE 11(1): e0147080.
- 26) Sobolewska B, Deuter C, Doycheva D, Zierhut M. Long-term oral therapy with valganciclovir in patients with Posner-Schlossman syndrome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014 Jan; 252(1):117-24.
- 27) Wong J, Agrawal R, Wong E, Teoh S. Efficacy and safety of topical ganciclovir in the management of cytomegalovirus (CMV)-related anterior uveitis. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2016; 6: 10.
- 28) Chang JH, McCluskey P, Missotten T, Ferrante P, Jalaludin B, Lightman S. Use of ocular hypotensive prostaglandin analogues in patients with uveitis: does their use increase anterior uveitis and cystoid macular oedema? Br J Ophthalmol. 2008 Jul;92(7):916-21.
- 29) Pathanapitoon K, Ausayakhun S, Kunavisarut P, Pungrasame A, Sirirungsi W. Detection of cytomegalovirus in vitreous, aqueous and conjunctiva by polymerase chain reaction (PCR). J Med Assoc Thai. 2005 Feb; 88(2):228-32.
- 30) AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 9. Comparison of glaucoma outcomes in black and white patients within treatment groups. Am J Ophthalmol. 2001 Sep;132 (3):311-20.

ANEXO I: APROBACIÓN DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL IOBA



Universidad de Valladolid



COMISION DE INVESTIGACION

Dña. M^a Paz García García como **Secretaria de la Comisión de Investigación** del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid,

CERTIFICA

Que el proyecto de TFM "Estudio retrospectivo de casos de Síndrome de Posner-Schlossman: etiología y pautas de tratamiento actuales" de la alumna Andrea Patricia Viteri Chancusi con número de registro: 006/2017, ha sido revisado en la última reunión de la Comisión de Investigación de 18 de mayo de 2017.

Y para que así conste expido el presente certificado.

En Valladolid, a 24 de mayo de 2017

Fdo.: M^a Paz García García
Secretaria de la Comisión de Investigación

ANEXO II: TABLA DE RECOGIDA DE DATOS

Tabla de recogida de datos		
HCL	EDAD	SEXO
TIEMPO DIAGNÒSTICO PRIMERA VISITA IOBA	TIEMPO SEGUIMIENTO IOBA	
OJO AFECTADO		
Av (cc) inicial	OD OI	
Av (cc) final-	OD OI	
Síntomas/ Signos primera consulta		
Síntomas /signos en crisis		
Tratamiento recibido	Tratamiento final	
Fecha	Tratamiento	
PIO inicial	OD OI	
PIO final	OD OI	
Evolución PIO		
Intervenciones	Inmunología acuoso	
	Cirugías	
Campo Visual		
Primer campo visual	OD Tipo de defecto VFI MD	OI Tipo de defecto VFI MD
Último campo visual	OD Tipo de defecto VFI MD	OI Tipo de defecto VFI MD
Complicaciones		
Enfermedades oculares concomitantes		
Enfermedades sistémicas concomitantes		

ANEXO III: SISTEMA DE GRADUACIÓN DE INFLAMACIÓN DE CÁMARA ANTERIOR.

Grado	Células en el Campo*
0	<1
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

*El tamaño del campo es de 1 mm x 1 mm

Esquema de graduación de SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*) Working Group para células de cámara anterior.

Grado	Descripción
0	Ausencia
1+	Leve
2+	Moderado (detalles claros del iris y cristalino)
3+	Marcado (detalles borrosos del iris y el cristalino)
4+	Intenso (humor acuoso con fibrina)

Esquema de graduación SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*) Working Group para el flare de cámara anterior.

i

ⁱ Tomado de: Velásquez Franco CJ et al (Marzo 2011). Uveítis y terapia anti-TNF. Revista Colombiana de Reumatología, volumen 18 (número 1), 42-54.