



ESTUDIO DE BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LA UVEITIS

TRABAJO DE FIN DE GRADO 2023



Universidad de Valladolid

Autora: María Herrero Garrido

Tutora: Marita Hernández Garrido

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Fisiología

Facultad de Medicina

Universidad de Valladolid

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por todas las oportunidades que me han ofrecido y por creer siempre en mí.

A mi hermano, que me veía como su ejemplo a seguir, cuando en realidad era yo la que aprendía de él.

A mis amigos de Palencia, por ayudarme a llegar aquí, y a los de la Universidad, por ser mis compañeros en esta etapa y mi apoyo incondicional.

Y a mi tutora, Marita Hernández, por la ayuda e implicación, por transmitirme lo bonito que es aprender y por enseñarme que siempre se puede mejorar un poquito más.

Gracias.

ÍNDICE

1. Resumen
2. Introducción
 - 2.1 Uveítis
 - 2.2 Biomarcadores
3. Objetivos
4. Métodos
5. Resultados
 - 5.1 Biomarcadores
 - 5.2 Tablas
6. Discusión
7. Conclusiones
8. Bibliografía
9. Anexos

1. RESUMEN

Se denomina uveítis a la inflamación de la úvea. La mayoría son idiopáticas, pero también pueden estar causadas por gran cantidad de enfermedades sistémicas, tanto infecciosas como no infecciosas. Muchas de ellas no se diagnostican hasta que progresan dando nuevas manifestaciones, retrasando el tratamiento adecuado. Un diagnóstico precoz de todas estas entidades sería fundamental para mejorar el manejo de estos pacientes, y los biomarcadores pueden ayudarnos en este proceso.

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura con el fin de recopilar e integrar todos los biomarcadores utilizados o estudiados para el diagnóstico de la uveítis, tanto infecciosa como no infecciosa, en un paciente con uveítis. Toda esta información ha servido para generar unas tablas de manejo rápido y fácil con el fin de ayudar al facultativo en este proceso.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 UVEÍTIS

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La uveítis es un término utilizado para describir la inflamación de la úvea (iris, cuerpos ciliares, coroides) y estructuras adyacentes, como el nervio óptico o la retina [1].

Una de las formas más utilizadas para clasificar los distintos tipos de uveítis es de manera anatómica [2]. Podemos dividir la uveítis en anterior, intermedia, posterior y panuveítis según las **estructuras inflamadas**, como se refleja en la Tabla 1 del anexo. Según la localización de la inflamación, la clínica será diferente. Las uveítis anteriores presentan dolor ocular, ojo rojo, fotofobia y disminución de la agudeza visual, mientras que las posteriores se caracterizan por empeoramiento de la visión y aparición de moscas volantes o miodesopsias [3].

La **duración** del cuadro es otro criterio de clasificación. Se dividen en agudas (menos de 3 meses), crónicas (más de 3 meses) y recurrentes (episodios repetidos con periodos inactivos entre ellos).

ETIOLOGÍA

La etiología de las uveítis es muy diversa, siendo en su mayor parte **idiopáticas** [1]. Otras causas pueden ser:

- **Infecciosas**: toxoplasmosis, sífilis, tuberculosis o herpes simple son algunas de las más comunes [1].
- **Enfermedades autoinmunes**: Son numerosas las patologías en las que la uveítis puede manifestarse como primer síntoma o a lo largo de la enfermedad. Algunas de las más importantes son: espondilitis anquilosante, enfermedad de Behçet, sarcoidosis, Vogt-Koyanagi-Harada y artritis idiopática juvenil [1]. Todas estas enfermedades se caracterizan por tener diversas manifestaciones sistémicas, de las cuales una de ellas es la uveítis que, en muchos casos, puede ser la primera en aparecer. Su diagnóstico es complejo y muchas veces requiere el progreso de la enfermedad para llegar a él.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la uveítis suele requerir la colaboración de varios servicios, principalmente por parte de oftalmología y de medicina interna. Una historia clínica detallada es clave en el proceso [4].

Es importante clasificarla por su localización, así como saber si es o no infecciosa. El estudio del ojo mediante oftalmoscopia nos ayuda en esa clasificación.

Cuando se sospecha de una uveítis infecciosa, es importante estudiar mediante serologías, PCR u otras pruebas específicas de los posibles microorganismos [4]. Por otro lado, si se sospecha de una uveítis como manifestación de otra enfermedad sistémica, el estudio de anticuerpos suele ser útil. También podría estudiarse el HLA en algunos casos, lo que orientaría aún más el diagnóstico [4]. Sin embargo, en muchos casos el diagnóstico final se realiza por la progresión de la enfermedad, ya que no existen métodos para el diagnóstico precoz en estas patologías a partir de una uveítis.

En ocasiones hay cuadros que pueden parecer uveítis por sus similitudes clínicas, pero no son enfermedades inflamatorias. Son los denominados síndromes de enmascaramiento. El linfoma intraocular es el más común de ellos [5].

TRATAMIENTO

El tratamiento debe iniciarse lo más precozmente posible, y se basará en los factores de riesgo, el grado de inflamación y las posibles complicaciones asociadas [6].

La primera línea de tratamiento serán los corticoides, siempre que la etiología no sea infecciosa [6]. Se suelen administrar por vía tópica. Si la inflamación es severa, podrían administrarse por vía intravenosa. Si los corticoides no son suficiente, o si se desarrollan recidivas o complicaciones, la segunda línea serán fármacos inmunosupresores, y si estos tampoco funcionan, se pasaría a los fármacos biológicos [6]. Las características del paciente y la etiología que se sospeche o diagnostique serán importantes para la elección del fármaco, y tener biomarcadores ayudaría a que la terapia fuese más dirigida.

2.2 BIOMARCADORES

La OMS define biomarcador como “cualquier sustancia, estructura o proceso que pueda ser medido en el cuerpo o sus productos y que influencia o predice la incidencia de un resultado clínico o de una enfermedad”[7].

Los biomarcadores pueden utilizarse con distintos fines; entre ellos, como ayuda diagnóstica, como predictor de respuesta a un tratamiento o para el seguimiento y monitorización de una determinada enfermedad [8]. Un buen biomarcador debe cumplir algunos requisitos: debe ser lo suficientemente sensible y específico para la función que cumple, económico, estable y fácil de obtener [8].

BIOMARCADORES EN UVEITIS

Los avances en técnicas de imagen han permitido el uso de **tomografía de coherencia óptica (OCT) como biomarcador de seguimiento y de actividad en diversas uveítis** [9].

Dado que la uveítis aparece muchas veces como la primera manifestación de una enfermedad sistémica, es importante avanzar en su diagnóstico temprano, ya que un tratamiento precoz y un manejo rápido cambian la historia de la patología. Los biomarcadores pueden contribuir a adelantar un diagnóstico definitivo, permitiendo la optimización del tratamiento desde el inicio, evitando así el progreso de la enfermedad.

Dada la ubicación de la úvea, los biomarcadores en la uveítis pueden encontrarse en sangre, humor acuoso, humor vítreo y lágrima. Al tener muchas localizaciones, su estudio nos permite integrar numerosos hallazgos no solo para el diagnóstico de las posibles enfermedades, sino para entender las distintas fisiopatologías que causan la uveítis en cada caso concreto y poder individualizar y dirigir aún más el tratamiento, además de monitorizar y predecir los posibles nuevos brotes.

Por todo esto, creemos que es muy importante la investigación y el estudio de biomarcadores tras un episodio de uveítis que permitan esa rapidez en el diagnóstico y detener así el progreso de la enfermedad.

3. OBJETIVOS

Por todo lo anteriormente expuesto, este trabajo tiene como fin realizar una revisión sistemática de la literatura para recopilar e integrar todos los biomarcadores utilizados o estudiados para el diagnóstico de la uveítis, tanto infecciosa como no infecciosa, en un paciente con uveítis, e incluirlos en una tabla, lo que ayudará a definir un protocolo diagnóstico.

4. MÉTODOS

Se ha utilizado la base de datos Medline de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos para buscar los artículos y revisiones utilizados en este trabajo. La búsqueda se ha realizado gracias al motor de búsqueda "Pubmed", disponible en el siguiente enlace:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Se llevaron a cabo varios ensayos de procedimiento para asegurar que se incluían todos los artículos con información relevante. Finalmente, la búsqueda se realizó el 10 de marzo de 2023.

El esquema y los resultados de la búsqueda se muestran en el diagrama de flujo 1 del anexo, brevemente, se han utilizado las siguientes palabras clave para la búsqueda: "Uveitis, biomarker, transcriptomics, proteomics, pars planitis, choroiditis, retinochoroiditis, retinitis".

Se ha utilizado la búsqueda avanzada, así como operadores booleanos y se ha seleccionado el filtro “*free full text*” para incluir sólo los artículos que estén disponibles al completo gratuitamente.

De los 155 artículos obtenidos tras la búsqueda en Pubmed, no todos eran válidos para la revisión que proponíamos hacer, por lo que se descartaron por las razones que se pueden observar en el Diagrama de Flujo 2 del anexo. Se han clasificado los artículos según el tema principal que tratan, como la valoración de la actividad/inactividad de la uveítis, estudios experimentales con animales, biomarcadores de respuesta a tratamientos específicos, predicción de la aparición de uveítis en el progreso de algunas enfermedades, características y fisiopatología de la uveítis, otros tipos de biomarcadores (inteligencia artificial, imagen) y posibles fármacos inductores de uveítis. También se han descartado los artículos que tratan estrictamente del diagnóstico diferencial con otras entidades como el linfoma intraocular y la queratitis (síndromes de enmascaramiento). Finalmente se han utilizado 26 artículos para esta revisión, que cumplen los criterios requeridos para el objetivo de este estudio.

5. RESULTADOS

5.1 BIOMARCADORES

Tras la lectura de los artículos seleccionados siguiendo los criterios mencionados en el apartado de Métodos, se realiza un trabajo de análisis y síntesis de la información de todos los biomarcadores que se han encontrado. Dicha información se presenta a continuación, ordenada alfabéticamente, para poder ser consultada de forma rápida y ordenada.

1. AES: mRNA presente en la sangre de pacientes con Espondilitis Anquilosante, enfermedad de Behçet y sarcoidosis [10].

2. AKNA: proteína con función de factor de transcripción que se encuentra disminuida en sangre de pacientes con enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) respecto a controles [11].

3. Anhidrasa Carbónica 1: proteína presente a niveles incrementados en el humor vítreo de pacientes con uveítis anterior aguda no infecciosa respecto a pacientes con uveítis infecciosa [12]. Los investigadores Kripa Shanker Kasudhan et al. sugieren que podría tener un papel importante en las uveítis autoinmunes, junto con la serpina B3 [12]. En la revisión sistemática realizada por Reema Bansal et al. también señalan que puede estar incrementada en el humor vítreo de la uveítis posterior autoinmune [11].

4. Anti-CRALBP: anticuerpo presente en la sangre que se encuentra más frecuentemente en pacientes con uveítis de tipo autoinmune que en controles [11].

- 5. Anti-PFDN5:** anticuerpo contra la proteína prefoldina 5 (PFDN5) que se observa a niveles significativamente incrementados en la sangre de pacientes con espondilitis anquilosante y uveítis, respecto a pacientes con espondilitis anquilosante sin uveítis, artritis reumatoide, psoriásica, hipertensión pulmonar y artritis idiopática juvenil [11,13]. La proteína PFDN5 también se encuentra incrementada en este grupo de pacientes respecto a los demás [13].
- 6. ANXA1 (Anexina A1):** proteína antiinflamatoria que señala la resolución de la inflamación y se encuentra disminuida en la lágrima de uveítis debidas a enfermedad de Behçet. También podría considerarse como biomarcador de monitorización de la uveítis [11].
- 7. APOBEC3A (Enzima editora de la apolipoproteína B mediante mRNA):** se encuentra incrementada en la lágrima de los pacientes con uveítis anterior idiopática [11].
- 8. BMP-4 (proteína morfogénica del hueso 4):** se encuentra incrementada en el humor vítreo de pacientes con uveítis posterior idiopática [11].
- 9. CASP5:** mRNA presente en la sangre de pacientes con Espondilitis Anquilosante, enfermedad de Behçet y sarcoidosis [10].
- 10. CCL2/MCP-1:** quimiocina que se encuentra incrementada en el humor acuoso de pacientes con uveítis idiopática y síndrome de Fuchs [14,15].
- 11. CCL4/MIP-1 β :** quimiocina que se encuentra incrementada en el humor acuoso de pacientes con síndrome de Fuchs y VKH [15]. También se han observado incrementos de esta molécula en el humor vítreo de personas que padecen sarcoidosis [15].
- 12. CCL7:** quimiocina que se encuentra incrementada en el humor acuoso de pacientes con uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH y sarcoidosis respecto a controles [16].
- 13. CCL8:** quimiocina que se encuentra incrementada en el humor acuoso de pacientes con uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH y sarcoidosis respecto a controles [16]. Comparándolas entre ellas, Abu El-Asrar AM et al. observaron que la patología con niveles más incrementados es la uveítis asociada a HLA-B27 [16].
- 14. CCL11/ Eotaxin:** quimiocina que se encuentra incrementada en el humor acuoso de pacientes con uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH y sarcoidosis respecto a controles [16]. Rupesh Agrawal et al. también confirman el aumento de esta molécula en la enfermedad de Behçet [14].
- 15. CCL13:** quimiocina que se ha observado incrementada en el humor acuoso de pacientes con uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH y sarcoidosis respecto a controles. Comparándolas entre ellas, Abu

El-Asrar AM et al. observaron que la patología con niveles más incrementados es la uveítis asociada a HLA-B27 [16].

16. CCL17: quimiocina que se encuentra elevada en el humor vítreo de pacientes con sarcoidosis en comparación a pacientes con tuberculosis, y que pueden ser válidos para diferenciar estas dos entidades granulomatosas [17].

17. CCL20: quimiocina que se encuentra incrementada en el humor acuoso de pacientes con uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH y sarcoidosis respecto a controles [16]. Comparándolas entre ellas, Abu El-Asrar AM et al. observaron que las patologías con niveles más incrementados son la uveítis asociada a HLA-B27 y la enfermedad de Behçet [16].

18. CCL24: quimiocina que se encuentra incrementada en el humor acuoso de pacientes con uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH y sarcoidosis respecto a controles [16].

19. CCL26: quimiocina que se encuentra incrementada en el humor acuoso de pacientes con uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH y sarcoidosis respecto a controles [16].

20. CD8A: proteína asociada a linfocitos T CD8 que se encuentra en concentraciones disminuidas en el humor vítreo de pacientes con sarcoidosis y tuberculosis (uveítis granulomatosas) respecto a uveítis no granulomatosas y linfoma intraocular [17].

21. CD18: proteína que se encuentra disminuida en sangre de pacientes con enfermedad de VKH respecto a controles [11].

22. CD70: proteína que se encuentra aumentada en el humor vítreo de pacientes con linfoma intraocular. Benjamin Schrijver et al. lo describen como un nuevo marcador para esta patología, junto con los valores en el humor vítreo de IL-10 y el ratio IL-10/IL-6 [17].

23. CD247: mRNA presente en la sangre de pacientes con Espondilitis Anquilosante, enfermedad de Behçet y sarcoidosis [10].

24. CD337/NCR3: mRNA presente en la sangre de pacientes con Espondilitis Anquilosante, enfermedad de Behçet y sarcoidosis [10].

25. CDC42 (Cell division cycle 42): gen que codifica la proteína de unión a GTP y se encuentra infraexpresado en los monocitos de pacientes con uveítis anterior y fenotipo HLA-B27, en comparación con personas HLA-B27 sanas [18]. Shuo Yu et al. defienden que puede ser clave en el desarrollo de la uveítis asociada a HLA-B27 por su importante papel en la regulación de moléculas proinflamatorias, junto a IRAK3/M [18].

26. CTDP1: proteína considerada como autoantígeno presente en sangre pacientes con enfermedad de Behçet y propuesta como biomarcador para dicha enfermedad por Hu CJ et al. y recogido en la revisión sistemática de Reema Bansal et al. [11].

27. CTSW: mRNA presente en la sangre de pacientes con Espondilitis Anquilosante, enfermedad de Behçet y sarcoidosis [10].

28. CXCL2: quimiocina que se ha observado en concentraciones incrementadas en el humor acuoso de pacientes con uveítis idiopática en comparación con los controles [19].

29. CXCL8: quimiocina que se ha observado en concentraciones incrementadas en el humor acuoso de pacientes con uveítis idiopática en comparación con los controles [19].

30. CXCL10/IP-10: quimiocina que se ha observado en concentraciones incrementadas en el humor acuoso de pacientes que padecen Behçet y VKH en comparación con controles [20].

31. CXCL13: quimiocina que se encuentra elevada en el humor vítreo de pacientes con sarcoidosis comparado con pacientes con tuberculosis [17].

32. DUSP2: mRNA presente en la sangre de pacientes con Espondilitis Anquilosante, enfermedad de Behçet y sarcoidosis [10].

33. ECA (enzima convertidora de angiotensina): valores elevados de esta molécula en sangre son utilizados como apoyo para el diagnóstico de sarcoidosis [21]. Se observó que la combinación del incremento de ECA en sangre por encima de 52 UI/L y linfopenias por debajo de $1.0 \times 10^9/L$ tienen mayor especificidad que la ECA de manera aislada para el diagnóstico de la sarcoidosis [22].

Por otro lado, al comparar la ECA con otro biomarcador, el receptor soluble de Interleucina 2 (sIL-2R), se observó que valores de este último por encima de 4000pg/ml junto con los resultados de una Rx de tórax son más sensibles y específicos que la ECA en el diagnóstico de la sarcoidosis [23].

34. EZR (ezrina): proteína cuyos niveles se encuentran disminuidos en el humor vítreo de pacientes con uveítis granulomatosas (sarcoidosis y tuberculosis) respecto a entidades no granulomatosas [17].

35. FCGBP: mRNA presente en la sangre de pacientes con Espondilitis Anquilosante, enfermedad de Behçet y sarcoidosis [10].

36. Fibronectina: proteína que se encuentra incrementada en el humor vítreo de pacientes con uveítis intermedia idiopática en comparación con controles [11].

37. G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos que se encuentra incrementado en el humor acuoso de pacientes con enfermedad de Behçet y VKH [14,20]. También se ha observado que su incremento en el humor vítreo se asocia a endoftalmitis bacteriana [24].

38. Glutation Sintetasa: proteína que se encuentra a concentraciones disminuidas en el humor vítreo de pacientes con uveítis intermedia idiopática respecto a controles sanos [11].

39. GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos que se encuentra disminuido en el humor acuoso de pacientes con enfermedad de Behçet [20].

40. GZMB (Granzima B): proteína cuyos niveles se encuentran disminuidos en el humor vítreo de pacientes con uveítis granulomatosas (sarcoidosis y tuberculosis) respecto a las entidades no granulomatosas [17].

41. HLA-B27: HLA de clase I que se encuentra asociado a numerosas patologías, como la espondilitis anquilosante u otras artropatías seronegativas, siendo la uveítis una de las manifestaciones más características [14,25]. En el año 2000 se realizó un estudio donde se observó que la localización más frecuente de uveítis asociada a HLA-B27 es la anterior unilateral, por lo que argumentan que ante este tipo de uveítis está recomendado el estudio del HLA-B27 y sus posibles asociaciones [26].

No todas las uveítis con fenotipo HLA-B27 se asocian a enfermedades sistémicas, pero sí muestran características autoinmunes, la uveítis asociada a HLA-B27 se considera una entidad propia [27].

42. HLA-B51: fenotipo HLA de clase I asociado a enfermedad de Behçet [14].

43. HLA-DR1: fenotipo HLA de clase II asociado a VKH [14].

44. HLA-DR4: fenotipo HLA de clase II asociado a VKH [14].

45. ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1 cuyos niveles altos en sangre hacen sospechar de enfermedades sistémicas, principalmente Sarcoidosis y Behçet [28]. S M Whitcup et al. defienden en su estudio que pacientes con niveles por encima de 270,3ng/ml deberían iniciar la sospecha de una enfermedad sistémica y continuar con el estudio del paciente [28].

46. IFN- α 2: citocina cuyos niveles altos en el humor vítreo se han asociado con necrosis de retina intraocular [24].

47. IFN- γ : citocina que se encuentra incrementada en la sangre de pacientes con Sarcoidosis y Behçet respecto a controles [15]. El ratio IFN- γ /IL-5 se ha objetivado elevado en pacientes con uveítis intermedia por sarcoidosis debido al incremento de esta molécula [29].

Su concentración en el humor acuoso también se ha visto aumentada en pacientes que padecen uveítis idiopática, Behçet, Espondilitis Anquilosante, uveítis asociada a HLA-B27, VKH, síndrome de Fuchs y artritis idiopática juvenil (AIJ) [14,15,20]. De hecho, Martina Bonacini et al. comentan que esta molécula no se encuentra o sus niveles son muy bajos en el humor acuoso de los controles [20].

Los pacientes con sarcoidosis también han mostrado niveles incrementados de esta molécula en humor vítreo [15].

48. IL-1: niveles altos de esta molécula en sangre y humor acuoso se han observado en pacientes con uveítis asociada a HLA-B27 [15]. En el humor vítreo, los pacientes con sarcoidosis han mostrado niveles incrementados de esta interleucina respecto a controles [15].

49. IL-1 α : se ha observado un incremento de los niveles de esta molécula en el humor acuoso de pacientes con sarcoidosis y VKH [14].

50. IL-1 β : la concentración de esta molécula en el humor acuoso respecto a controles se ha visto aumentada en pacientes con uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, uveítis idiopática, VKH y sarcoidosis [14,30]. Comparando las patologías, la uveítis asociada a HLA-B27 y la enfermedad de Behçet son las que muestran niveles más incrementados [30].

51. IL-1ra (antagonista del receptor de la interleucina 1): se han observado niveles aumentados de esta molécula en el humor acuoso de pacientes que padecen Behçet [20].

52. IL-1RI (receptor 1 de la interleucina 1): se han observado concentraciones incrementadas de esta molécula en el humor vítreo de pacientes con uveítis posterior idiopática [11].

53. IL-2: niveles incrementados de esta molécula en sangre se han advertido en pacientes con Behçet, síndrome de Fuchs y uveítis idiopática [15]. También se han observado incrementos de esta molécula en la sangre de pacientes con uveítis intermedia por sarcoidosis, dando un ratio IL-2/IL-5 elevado [29].

Por otro lado, el humor acuoso de personas que padecen uveítis idiopática, Behçet, espondilitis anquilosante, uveítis asociada a HLA-B27, síndrome de Fuchs y Artritis Idiopática Juvenil puede mostrar niveles incrementados de esta molécula [14,15,20].

54. IL6: En todas las siguientes situaciones se han observado niveles incrementados de IL-6:

Tabla 1. Enfermedades que muestran incrementos de IL-6

SANGRE	Uveítis HLA-B27+, Behçet, síndrome de Fuchs, uveítis idiopática [15].
HUMOR ACUOSO	Uveítis HLA-B27+, Behçet, uveítis idiopática, espondilitis anquilosante, sarcoidosis y VKH [14,15,19,20]
HUMOR VÍTREO	Uveítis HLA-B27+, Behçet, uveítis idiopática, sarcoidosis, endoftalmitis bacteriana, AIJ [15,24]

- 55. IL-8:** pacientes con uveítis idiopática, sarcoidosis, VKH, Síndrome de Fuchs y Behçet pueden mostrar incrementos de esta molécula en el humor acuoso [14,15,20]. En personas que padecen sarcoidosis también se ha objetivado este incremento en el humor vítreo [15].
- 56. IL-9:** el humor acuoso de pacientes con uveítis idiopática puede mostrar incrementos de esta molécula [19].
- 57. IL-10:** niveles incrementados de esta molécula en el humor vítreo de pacientes con linfoma intraocular han sido confirmados por Hisako Fukunaga et al. y Benjamin Schrijver et al. [17,24]. El primero de ellos defiende que niveles altos de esta molécula junto con un ratio IL-10/IL-6 alto podrían ser marcadores diagnósticos para esta patología [24].
- 58. IL-12:** se han observado altas concentraciones en humor acuoso de pacientes con tuberculosis [19].
- 59. IL-13:** el humor acuoso de personas con Behçet han mostrado altos niveles de esta molécula [20].
- 60. IL-15:** la uveítis asociada a HLA-B27, la enfermedad de Behçet y la enfermedad de VKH pueden mostrar un incremento de esta molécula en el humor acuoso [15].
- 61. IL-17:** se han objetivado incrementos de esta molécula en la sangre y el humor acuoso de pacientes con uveítis idiopática, Behçet y VKH [15]. En la sangre de pacientes con sarcoidosis también se han observado niveles altos, así como el humor acuoso de uveítis asociada a HLA-B27 [15].
- 62. IL-17A:** aparece aumentada en el humor vítreo de pacientes con endoftalmitis bacteriana [24].
- 63. IL-17R (receptor de la interleucina 17):** se han objetivado incrementos de este receptor en el humor vítreo de pacientes con uveítis posterior idiopática [11].
- 64. IL-19:** la concentración de esta molécula en el humor acuoso respecto a controles se ha visto aumentada en pacientes con uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH y sarcoidosis [30]. Comparando las patologías, la uveítis asociada a HLA-B27 es la que ha mostrado una concentración mayor de esta molécula [30].
- 65. IL-22:** interleucina que aparece aumentada en el humor vítreo de pacientes con endoftalmitis bacteriana [24].
- 66. IL-23:** incrementos de esta molécula en sangre se han detectado en pacientes con Behçet y VKH [15]. En el humor vítreo, aumentos de esta molécula se relacionan con uveítis posterior idiopática [11].
- 67. IRAK3/M (Interleukin-1 receptor-associated kinase 3/M):** gen encargado de la regulación negativa de la respuesta inmune mediada por TLR, con un papel importante en la tolerancia a endotoxinas.

Se encuentra infraexpresado en los monocitos de pacientes con uveítis anterior y fenotipo HLA-B27, en comparación con personas HLA-B27 sanas [18]. Shuo Yu et al. defienden que puede ser clave en el desarrollo de la uveítis asociada a HLA-B27, junto a CDC42 [18].

68. LAP3 (leucina aminopeptidasa 3): proteína presente en el humor acuoso de niños con artritis idiopática juvenil, que se ha encontrado a niveles más bajos en la lágrima de estos niños en comparación con la lágrima de niños que padecen uveítis idiopática crónica [11].

69. let-7g-3p: miRNA que se encuentra sobreexpresado en sangre de pacientes que sufren VKH [31].

70. Linfocitos B-CD19: se ha observado un aumento en la concentración de estos linfocitos en el humor vítreo de pacientes con linfoma intraocular [32].

71. Linfocitos T-CD4: se ha observado un aumento en la concentración de estos linfocitos en el humor vítreo de pacientes con sarcoidosis y posible sarcoidosis [32]. El ratio CD4/CD8 se encuentra elevado en este grupo de pacientes [32].

72. Linfocitos T-CD4-CD69: C. C. Murphy et al. estudiaron la concentración de estos linfocitos en la sangre de pacientes con uveítis intermedia idiopática y uveítis intermedia por posible sarcoidosis, encontrando niveles elevados en todos los casos [29].

73. Linfocitos T-CD8: se ha observado un aumento en la concentración de estos linfocitos en el humor vítreo de pacientes con infección viral [32]. El ratio CD4/CD8 se encuentra disminuido en este grupo de pacientes [32]. Además, el mismo estudio afirma que es posible encontrar DNA y RNA viral en el humor vítreo de estos pacientes [32].

74. Linfocitos T-CD56: se ha observado un incremento de este tipo de linfocitos en la sangre de pacientes con enfermedad de Behçet [33].

75. Linfopenia: como se ha comentado en la ECA, la combinación de niveles altos de ECA en sangre (por encima de 52 UI/L) y la linfopenia (linfocitos por debajo de $1.0 \times 10^9/L$) tienen mayor especificidad que la ECA de manera aislada para el diagnóstico de la sarcoidosis [22].

76. MIAT (Myocardial infarction-associated transcript): LncRNA que se ha relacionado con la patogenia de enfermedades como el Lupus Eritematoso Sistémico o la Artritis Reumatoide y que se ha encontrado presente en la sangre de pacientes con Espondilitis Anquilosante, enfermedad de Behçet y sarcoidosis [10].

77. miR-4323 (miRNA): se ha encontrado sobreexpresado en sangre de pacientes con sarcoidosis [31].

- 78. miR-4708-3p (miRNA):** se ha encontrado infraexpresado en sangre de pacientes con Behçet[31].
- 79. Perforina:** Proteína presente en el humor vítreo de pacientes con uveítis autoinmune [11]. Los mismos autores señalan que también puede tener relación con uveítis viral [11].
- 80. Ratio IFN γ /IL-5:** ha objetivado elevado en la sangre de pacientes con uveítis intermedia por sarcoidosis, debido al aumento en la concentración de IFN γ [29].
- 81. Ratio IL2/IL-5:** se ha objetivado elevado en la sangre de pacientes con uveítis intermedia por sarcoidosis, debido al aumento en la concentración de IL-2 [29].
- 82. Ratio IL10/IL6:** Se encuentra elevado en el humor vítreo de pacientes con linfoma intraocular, junto con niveles de IL-10 elevados [17,24].
- 83. Ratio linfocitario CD4/CD8:** como se ha comentado anteriormente, los pacientes con sarcoidosis presentan mayor concentración de linfocitos T-CD4 en humor vítreo, por lo que el ratio en estos pacientes se encuentra elevado[32]. Por el contrario, en la infección viral predominan los linfocitos T-CD8, por lo que su ratio se encontrará disminuido [32].
- 84. Ratio sTNF-RI/TNF- α :** se encuentra elevado en el humor acuoso de uveítis granulomatosas (sarcoidosis, VKH) respecto a las no granulomatosas (uveítis HLA-B27, Behçet) [34].
- 85. Ratio sTNF-RII/TNF- α :** se encuentra elevado en el humor acuoso de uveítis granulomatosas (sarcoidosis, VKH) respecto a las no granulomatosas (uveítis HLA-B27, Behçet) [34].
- 86. Recoverina:** proteína presente en el humor vítreo de pacientes con uveítis autoinmune [11].
- 87. S100A8:** proteína presente en el humor acuoso de niños con AIJ, que se ha encontrado a niveles más altos en la lágrima de estos niños en comparación con la lágrima de niños que padecen uveítis idiopática crónica [11].
- 88. S100A9:** proteína presente en el humor acuoso de niños con AIJ, que se ha encontrado a niveles más altos en la lágrima de estos niños en comparación con la lágrima de niños que padecen uveítis idiopática crónica [11].
- 89. SAA1:** proteína presente en el humor acuoso de niños con AIJ, que se ha encontrado a niveles más altos en la lágrima de estos niños en comparación con la lágrima de niños que padecen uveítis idiopática crónica [11].
- 90. SBP-1 (selenium-binding protein):** proteína presente con niveles aumentados en el humor vítreo de pacientes con uveítis posterior autoinmune respecto a controles.

91. sCD14: proteína presente en el humor acuoso de niños con AIJ, que se ha encontrado a niveles más altos en la lágrima de estos niños en comparación con la lágrima de niños que padecen uveítis idiopática crónica [11].

92. sCD30: receptor soluble perteneciente a la superfamilia de receptores de TNF que se ha encontrado incrementado en el humor acuoso de pacientes con uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, uveítis idiopática, VKH y sarcoidosis respecto a controles sanos [34]. Comparando las patologías, las concentraciones más elevadas se observaron en pacientes con VKH, seguidas de pacientes con sarcoidosis [34]. Por tanto, las concentraciones de esta molécula son mayores en las entidades granulomatosas.

93. sCD163: receptor soluble perteneciente a la superfamilia de receptores depuradores ricos en cisteína que se ha encontrado incrementado en el humor acuoso de pacientes con uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, uveítis idiopática, VKH y sarcoidosis respecto a controles sanos [34]. Entre ellas, las entidades con concentraciones más altas de esta molécula han sido la uveítis asociada a HLA-B27 y la enfermedad de Behçet (no granulomatosas) [34].

94. SCF (factor de células madre): se ha observado a concentraciones incrementadas en el humor vítreo de pacientes con uveítis posterior idiopática respecto a controles [11].

95. Serpina B3: proteína presente a niveles incrementados en el humor vítreo de pacientes con uveítis anterior aguda no infecciosa respecto a pacientes con uveítis infecciosa [12]. Los investigadores Kripa Shanker Kasudhan et al. sugieren que podría tener un papel importante en las uveítis autoinmunes, junto con la anhidrasa carbónica 1 [12].

96. sgp130: proteína soluble con función de transducción de señal, que pertenece a la familia de receptores de IL-6, y que se ha visto incrementada en el humor acuoso de pacientes con uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH y Sarcoidosis[34]. Entre estas patologías, las dos primeras son las que han mostrado niveles más altos [34].

97. sIL-2R (receptor soluble de IL-2): molécula estudiada por Fahriye Groen-Hakan et al. para comparar su sensibilidad y especificidad con las de la ECA en el diagnóstico de la sarcoidosis [23].

Los investigadores llegaron a la conclusión de que niveles por encima de 4000pg/ml en sangre junto con los resultados de una Rx de tórax tienen mejor sensibilidad y especificidad que la ECA para el diagnóstico de esta entidad, y lo proponen como primer screening [23].

También observaron que en la sangre de pacientes con uveítis asociada a HLA-B27 puede haber altas concentraciones de este receptor, pero en menor medida que en la sarcoidosis [23].

98. sIL-6R (receptor soluble de la IL-6): se ha encontrado a concentraciones incrementadas en el humor acuoso de pacientes con uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, uveítis idiopática, VKH y sarcoidosis respecto a controles sanos [34]. Comparando las patologías, las concentraciones más elevadas se observaron en pacientes con uveítis asociada a HLA-B27 y Behçet [34].

99. sTNF-RI: receptor soluble 1 del TNF- α que se ha encontrado incrementado en el humor acuoso de pacientes con uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, uveítis idiopática, VKH y sarcoidosis respecto a controles sanos [34]. Las uveítis granulomatosas han mostrado niveles más altos de esta molécula, con un ratio sTNF-RI/TNF- α elevado, en comparación con las entidades no granulomatosas [34].

100. sTNF-RII: receptor soluble 2 del TNF- α que se ha encontrado incrementado en el humor acuoso de pacientes con uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, uveítis idiopática, VKH y sarcoidosis respecto a controles sanos [34]. Las uveítis granulomatosas han mostrado niveles más altos de esta molécula, con un ratio sTNF-RII/TNF- α elevado, en comparación con las entidades no granulomatosas [34].

101. TBX21: mRNA presente en la sangre de pacientes con Espondilitis Anquilosante, enfermedad de Behçet y sarcoidosis [10].

102. TGF- β : factor de crecimiento que se ha encontrado a concentraciones disminuidas en el humor acuoso de pacientes con síndrome de Fuchs respecto a controles sanos [14].

103. TIGIT: mRNA presente en la sangre de pacientes con Espondilitis Anquilosante, enfermedad de Behçet y sarcoidosis [10].

104. TIMP-1 (inhibidor de metaloproteasas de tejido-1): proteína que se ha encontrado a concentraciones incrementadas en el humor vítreo de pacientes con uveítis posterior idiopática respecto a controles [11].

105. TIMP-2 (inhibidor de metaloproteasas de tejido-2): proteína que se ha encontrado a concentraciones incrementadas en el humor vítreo de pacientes con uveítis posterior idiopática respecto a controles [11].

106. TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa):

Tabla 2. Comportamiento del TNF- α

LOCALIZACIÓN	COMPORTAMIENTO	ENFERMEDAD
SANGRE	Aumentado	Behçet y uveítis intermedia por sarcoidosis [15,29]
HUMOR ACUOSO	Muy aumentado	Uveítis HLA-B27+, Behçet [30,34]
	Aumentado	VKH, Sarcoidosis, espondilitis anquilosante, tuberculosis [14,20,30,34]
HUMOR VÍTREO	Aumentado	Sarcoidosis [15]

Se ha detectado controversia en el comportamiento de esta molécula en el humor acuoso de la uveítis idiopática: Marcus Ang et al. observaron un descenso significativo de TNF-alfa en pacientes con uveítis idiopática respecto a controles, ajustando los valores por edad y sexo [19]; mientras que la revisión sistemática de Rupesh Agrawal et al. defiende que esta molécula aumenta respecto a controles [14].

107. Transglutaminasa 2: se han detectado niveles inferiores de esta proteína en la lágrima de pacientes con uveítis anterior idiopática respecto a la lágrima de ojos sanos [11].

108. Transtirretina: proteína relacionada con la artritis idiopática juvenil. En la sangre y el humor acuoso de estos pacientes se encuentra aumentada. Se compararon las lágrimas de niños con esta patología y con uveítis idiopática crónica, mostrando niveles menores de la proteína en la artritis idiopática juvenil.

109. XIST: lncRNA que solo puede presentarse en mujeres, ya que es expresado por el cromosoma X inactivo, y que se ha encontrado en la sangre de pacientes con Espondilitis Anquilosante, enfermedad de Behçet y sarcoidosis [10].

110. Zn-T8Ab: anticuerpo presente en la sangre de pacientes con uveítis de carácter autoinmune, y que es propuesto por Yun Zhang et al. como posible screening para el diagnóstico y estudio de condiciones de autoinmunidad sistémica [35].

111. α 1-AGP: esta proteína se ha encontrado incrementada en la lágrima de ojos con uveítis recidivantes debidas a enfermedad de Behçet, en comparación con ojos sanos [11]. También se ha encontrado presente a concentraciones más elevadas en el humor vítreo de pacientes con uveítis posterior autoinmune [11].

112. β -NGF: factor de crecimiento nervioso presente en el humor vítreo de pacientes con uveítis posterior idiopática [11].

5.2 TABLAS

Se ha confeccionado una tabla (Tabla 4 del anexo) que recopila todos los biomarcadores, señalando su comportamiento, dónde se pueden localizar y en qué enfermedades aparecen.

A partir de ella, se han realizado otras tablas como muestra la figura 1 del anexo, con el fin de facilitar la búsqueda de información. Se han generado tablas que dividen los biomarcadores por localización, para que sea sencillo estudiar los resultados de las muestras que se recojan en los pacientes (Anexo, tablas 5-8). También se facilitan tablas para las enfermedades que han aparecido a lo largo de los artículos del estudio, que permiten una visión rápida del comportamiento de los biomarcadores en las patologías que se puedan sospechar en los pacientes (Anexo, tablas 9-20).

Por último, se ha creado una tabla con biomarcadores que indican autoinmunidad y que si se encuentran presentes podrían ser indicación de un estudio más exhaustivo de los pacientes (Anexo, tabla 21).

6. DISCUSIÓN

Existen muchas enfermedades que pueden comenzar como una uveítis y que no se diagnostican hasta que progresan con nuevos brotes [1]. Sin embargo, hasta llegar a este punto, el paciente ha ido sufriendo la progresión de la enfermedad y empeorando su calidad de vida [36].

Es importante destacar que las características generales del paciente, así como sus posibles antecedentes personales y/o familiares pueden ayudarnos a orientar el diagnóstico [36]. Sin embargo, en aquellos casos en los que la única clínica sea una uveítis, deberíamos investigar si realmente es sólo eso o esconde algo detrás. Como se ha comentado, un diagnóstico y tratamiento precoz, sobre todo en aquellas patologías con carácter autoinmune, determinan el buen control y la ralentización de la progresión de la enfermedad [37].

Los biomarcadores constituyen una pieza cada vez más relevante en el diagnóstico y seguimiento de las patologías [8], por lo que se ha realizado una revisión sistemática con el fin recoger todos aquellos disponibles para el diagnóstico etiológico de la uveítis. En el apartado de resultados se han ido exponiendo todos los biomarcadores encontrados en la revisión.

Se han encontrado un total de 112 biomarcadores. El humor acuoso y la sangre son las localizaciones con más resultados, seguidos de humor vítreo y lágrima, como se observa en la figura 2 del anexo. Los biomarcadores que se han descrito señalan 13 etiologías de la uveítis, idiopáticas, infecciosas y no infecciosas. Se han confeccionado tablas con los resultados encontrados para cada una de las patologías, exceptuando la necrosis de retina intraocular, ya que solo se ha encontrado un biomarcador IFN- α 2 [24]. En la figura 3 del anexo se muestra la distribución de los biomarcadores por localización para cada enfermedad.

Actualmente, hay pocos biomarcadores que se utilicen en las uveítis. La determinación del HLA-B27 para la determinación de espondilitis anquilosante es uno de los más estudiados [38]. En esta revisión se han mencionado otros HLA que se asocian a otras enfermedades, como son el HLA-B51 con la enfermedad de Behçet y los HLA-DR1 y DR4 con la enfermedad de VKH [14]. Los niveles sanguíneos del enzima convertidora de angiotensina (ECA) para el estudio de la sarcoidosis es otro biomarcador utilizado en la clínica hoy en día [39], aunque también se han mencionado otros biomarcadores, o combinaciones, que pueden tener mejores resultados que este, como la combinación de linfopenia y los niveles de ECA [22] o el sIL2R combinado con una Rx de Tórax [23].

Gran parte de los biomarcadores encontrados son de naturaleza proteica. Algunos son anticuerpos, que pueden hacernos sospechar de un proceso autoinmune sistémico, como el Zn-T8Ab [35]. Otros están relacionados directamente con alguna enfermedad, como anti-PFDN5 y la espondilitis anquilosante [13].

Otras proteínas encontradas son las citocinas, quimiocinas y sus respectivos receptores, que nos indican la participación de procesos no solo inmunes, sino también inflamatorios [16,30,34]. Estas moléculas varían su patrón de expresión en las diferentes enfermedades: incrementan o disminuyen sus niveles. Estos patrones de comportamiento indicados en la tabla de resultados son los que pueden ayudar en el diagnóstico.

En esta revisión se comentan algunos biomarcadores transcriptómicos, como los miRNAs asociados al Behçet (miR-4708-3p), sarcoidosis (miR-4323) y VKH (let-7g-3p) [31]. Además de los señalados, los artículos recogen numerosos miRNAs que se encuentran sobre o infraexpresados en distintas patologías y que pueden ser objeto de estudio en el futuro [31].

También se destaca la utilidad de algunos LncRNA. Los LncRNA son RNA no codificantes de cadena larga que no son traducidos a proteínas, pero tienen un papel muy importante en su regulación[40]. En la revisión se recogen dos de ellos, MIAT y XIST, relacionados con la sarcoidosis, la espondilitis anquilosante y la enfermedad de Behçet [10]. El mismo estudio recoge algunos mRNA (RNA que se encarga de la síntesis de proteínas [41]) relacionados con las mismas patologías, que han sido mencionados a lo largo del apartado de resultados [10].

El número de artículos encontrados sobre transcriptomas es pequeño, pero, con los grandes avances tecnológicos, tienen un gran potencial de cara al futuro. Por ejemplo, James T Rosenbaum et al. crearon un algoritmo con 21 genes que ayudó a diferenciar y diagnosticar 4 tipos de uveítis: Espondiloartritis, sarcoidosis, Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Nefritis túbulo-intersticial [42].

Los niveles de linfocitos también pueden ser biomarcadores, como la leucopenia para la sarcoidosis [22], el aumento de linfocitos CD56 para la enfermedad de Behçet [33] o de linfocitos CD19 para el linfoma intraocular [32]. El ratio CD4/CD8 también es útil, ya que si está elevado en el humor vítreo nos hace sospechar de una sarcoidosis, mientras que si está disminuido se sospecha de una infección viral [32].

Sólo se ha encontrado una controversia entre los datos de los artículos utilizados en esta revisión, relacionado con la uveítis idiopática y los niveles de TNF- α en el humor acuoso, que ha sido expuesto en el apartado de resultados de dicha molécula. El estudio llevado a cabo por Marcus Ang et al. defiende que los niveles de TNF- α se encuentran descendidos en estos casos respecto a los controles [19], mientras que Rupesh Agrawal et al. mencionan que se pueden encontrar niveles elevados [14].

Este dato debería ser tenido en cuenta antes de utilizar el TNF- α como biomarcador, aunque, valorando el diferente nivel de evidencia de los artículos en los que se menciona, es factible que el TNF- α se encuentre elevado en uveítis idiopática, y así se recoge en las tablas [14].

El diagnóstico etiológico de la uveítis no es la única función que pueden tener los biomarcadores. La búsqueda inicial de artículos mostró un abanico muy amplio de posibilidades de los biomarcadores, como se observa en el diagrama de flujo 2. Estos artículos fueron descartados, porque no contribuían al propósito de la revisión, pero entre las utilidades de los biomarcadores en uveítis destacan:

- Biomarcadores de diagnóstico de uveítis, sin especificar la etiología causante.
- Biomarcadores de respuesta a fármacos biológicos contra determinadas moléculas. Hay muchos estudios sobre la fisiopatología de la enfermedad para lograr terapias más dirigidas [43].
- Predicción de aparición de uveítis en aquellas enfermedades sistémicas que puedan darla.
- Determinación de actividad o inactividad de la uveítis.
- Diagnóstico diferencial con otros cuadros, como los linfomas intraoculares y la queratitis. Aunque algunos artículos incluyen algunos síndromes de enmascaramiento en sus resultados, se han descartado los artículos que trataban estrictamente sobre estas entidades.

Además de los artículos considerados en la revisión sistemática, como se puede observar en el diagrama de la metodología de la revisión, se dejaron de lado muchos artículos de experimentación en modelos animales para el diagnóstico y tratamiento específico de la uveítis, que con mayor investigación podrían ser muy importantes en un futuro. Tampoco entraban en los criterios de esta revisión los artículos sobre marcadores genéticos, pero podrían ayudar al estudio de la predisposición a padecer uveítis; por ejemplo, Ming-ming Yang et al. hablan de un posible polimorfismo de nucleótido único (SNP) presente sólo en mujeres que podría hacerlas susceptibles de desarrollar esta patología [44].

En definitiva, los biomarcadores son una gran ayuda para diferentes aspectos clínicos de la uveítis. Una mayor investigación en este ámbito podría suponer una revolución en su abordaje diagnóstico.

7. CONCLUSIONES

A lo largo de esta revisión se han comentado numerosos biomarcadores de diversas naturalezas y en distintas localizaciones que pueden ayudar en el diagnóstico precoz de muchas enfermedades sistémicas, tanto infecciosas como no infecciosas, a partir de una uveítis. Se han confeccionado tablas con los distintos biomarcadores que pueden ayudar al facultativo en el diagnóstico etiológico temprano de la uveítis. El uso de los biomarcadores podría contribuir a mejorar el manejo de los pacientes y a centrar el tratamiento en evitar nuevos brotes que pueden aparecer en el transcurso de la enfermedad.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Lowder CY, Char DH. Uveitis. A review. *West J Med* 1984;140:421-32.
2. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* [Internet] 2005 [citado 2023 feb 23];140:509-16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8935739/>
3. Chung H, Choi DG. Clinical analysis of uveitis. *Korean Journal of Ophthalmology* [Internet] 1989 [citado 2023 feb 28];3:33-7. Available from: <https://ekjo.org/journal/view.php?doi=10.3341/kjo.1989.3.1.33>
4. Joye A, Gonzales J. Diagnostic Testing in Uveitis [Internet]. En: Lin P, editor. *Uveitis*. Singapore: Springer; 2020 [citado 2023 feb 28]. página 143-62. Available from: https://doi.org/10.1007/978-981-15-0331-3_5
5. Síndrome De Enmascaramiento [Internet]. [citado 2023 may 22]; Available from: <https://uveitis.com.ar/uveitis/sindrome-de-enmascaramiento/>
6. Gamalero L, Simonini G, Ferrara G, Polizzi S, Giani T, Cimaz R. Evidence-Based Treatment for Uveitis. *Isr Med Assoc J* 2019;21:475-9.
7. World Health Organization, Safety IP on C. Biomarkers and risk assessment : concepts and principles [Internet]. World Health Organization; 1993 [citado 2023 abr 24]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39037>
8. Torres Courchoud I, Pérez Calvo JI. Biomarcadores y práctica clínica. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* [Internet] 2016 [citado 2023 abr 24];39:5-8. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272016000100001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. Invernizzi A, Cozzi M, Staurengi G. Optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography in uveitis: A review. *Clin Exp Ophthalmol* 2019;47:357-71.
10. Lu S, Lu P. Comprehensive LncRNA and Potential Molecular Mechanism Analysis in Noninfectious Uveitis. *Transl Vis Sci Technol* 2023;12:2.
11. Bansal R, Gupta A. Protein Biomarkers in Uveitis. *Front Immunol* [Internet] 2020 [citado 2023 mar 13];11:610428. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7744561/>
12. Kasudhan KS, Sarkar S, Gupta V, Gupta A, Chakraborti A. Identification of unique proteins in vitreous fluid of patients with noninfectious uveitis. *Acta Ophthalmol* 2018;96:e989-1003.
13. Kwon OC, Lee EJ, Lee JY, Youn J, Kim TH, Hong S, et al. Prefoldin 5 and Anti-prefoldin 5 Antibodies as Biomarkers for Uveitis in Ankylosing Spondylitis. *Front Immunol* [Internet] 2019 [citado 2023 mar 23];10:384. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6411661/>
14. Agrawal R, Iyer J, Connolly J, Iwata D, Teoh S. Cytokines and Biologics in non-infectious autoimmune uveitis: Bench to Bedside. *Indian J Ophthalmol* [Internet] 2014 [citado 2023 mar 23];62:74-81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3955074/>
15. Balamurugan S, Das D, Hasanreisoglu M, Toy BC, Akhter M, Anuradha V, et al. Interleukins and cytokine biomarkers in uveitis. *Indian J Ophthalmol* [Internet] 2020 [citado 2023 mar 13];68:1750-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7690463/>
16. Abu El-Asrar AM, Berghmans N, Al-Obeidan SA, Gikandi PW, Opdenakker G, Van Damme J, et al. The CC chemokines CCL8, CCL13 and CCL20 are local inflammatory biomarkers of HLA-B27-associated uveitis. *Acta Ophthalmol* 2019;97:e122-8.
17. Schrijver B, Koliijn PM, ten Berge JCEM, Nagtzaam NMA, van Rijswijk ALCT, Swagemakers SMA, et al. Vitreous proteomics, a gateway to improved understanding and stratification of diverse uveitis aetiologies. *Acta*

Ophthalmol [Internet] 2022 [citado 2023 mar 13];100:403-13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9292680/>

18. Yu S, Mao C, Yu J, Qi X, Wang J, Lu H. A study of the key genes and inflammatory signaling pathways involved in HLA-B27-associated acute anterior uveitis families. *Int J Mol Med* 2018;42:259-69.
19. Ang M, Cheung G, Vania M, Chen J, Yang H, Li J, et al. Aqueous cytokine and chemokine analysis in uveitis associated with tuberculosis. *Mol Vis* 2012;18:565-73.
20. Bonacini M, Soriano A, Cimino L, De Simone L, Bolletta E, Gozzi F, et al. Cytokine Profiling in Aqueous Humor Samples From Patients With Non-Infectious Uveitis Associated With Systemic Inflammatory Diseases. *Front Immunol* [Internet] 2020 [citado 2023 mar 23];11:358. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7077343/>
21. Wang W, Ma Y, Zhang Y, Lin J, He J, Nong Y, et al. Diagnostic and Staging Value of Serum Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis. *Comput Math Methods Med* 2022;2022:4657502.
22. Cotte P, Pradat P, Kodjikian L, Jamilloux Y, Seve P. Diagnostic value of lymphopaenia and elevated serum ACE in patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 2021;105:1399-404.
23. Groen-Hakan F, Eurelings L, ten Berge JC, van Laar J, Ramakers CRB, Dik WA, et al. Diagnostic Value of Serum-Soluble Interleukin 2 Receptor Levels vs Angiotensin-Converting Enzyme in Patients With Sarcoidosis-Associated Uveitis. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:1352-8.
24. Fukunaga H, Kaburaki T, Shirahama S, Tanaka R, Murata H, Sato T, et al. Analysis of inflammatory mediators in the vitreous humor of eyes with pan-uveitis according to aetiological classification. *Sci Rep* [Internet] 2020 [citado 2023 mar 14];10:2783. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7026072/>
25. López JC. Antígeno HLA-B27 [Internet]. *Blog Palex2019* [citado 2023 may 18]; Available from: <https://www.rafer.es/innovacion-laboratorio-clinico/antigeno-hla-b27/>
26. Huhtinen M, Karma A. HLA-B27 typing in the categorisation of uveitis in a HLA-B27 rich population. *Br J Ophthalmol* 2000;84:413-6.
27. Uveitis Anterior HLA B27 [Internet]. [citado 2023 may 25]; Available from: <https://uveitis.com.ar/uveitis/uveitis-anterior-hla-b27/>
28. WHITCUP S, VISTICA B, MAGONE M, GEORGE R. Elevated serum levels of soluble ICAM-1 in uveitis patients predict underlying systemic disease. *Br J Ophthalmol* [Internet] 1999 [citado 2023 mar 14];83:252-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1722919/>
29. Murphy CC, Duncan L, Forrester JV, Dick AD. Systemic CD4(+) T cell phenotype and activation status in intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol* 2004;88:412-6.
30. Abu El-Asrar AM, Berghmans N, Al-Obeidan SA, Gikandi PW, Opendakker G, Van Damme J, et al. Expression of interleukin (IL)-10 family cytokines in aqueous humour of patients with specific endogenous uveitic entities: elevated levels of IL-19 in human leucocyte antigen-B27-associated uveitis. *Acta Ophthalmol* 2019;97:e780-4.
31. Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Tsubota K, Yamakawa N, et al. Comprehensive miRNA Analysis Using Serum From Patients With Noninfectious Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61:4.
32. Maruyama K, Inaba T, Sugita S, Ichinohasama R, Nagata K, Kinoshita S, et al. Comprehensive analysis of vitreous specimens for uveitis classification: a prospective multicentre observational study. *BMJ Open* 2017;7:e014549.

33. Yato H, Matsumoto Y. CD56+ T cells in the peripheral blood of uveitis patients. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1386-8.
34. Abu El-Asrar AM, Berghmans N, Al-Obeidan SA, Gikandi PW, Opdenakker G, Van Damme J, et al. Soluble cytokine receptor levels in aqueous humour of patients with specific autoimmune uveitic entities: sCD30 is a biomarker of granulomatous uveitis. *Eye (Lond)* 2020;34:1614-23.
35. Zhang Y, Yan N, Li Y, Ma WM, Liu HL, Yu JN, et al. Association between islet autoantibodies and the prevalence of autoimmune uveitis. *Int J Ophthalmol* 2020;13:1733-8.
36. Manual SER de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Reumáticas Autoinmunes Sistémicas.
37. Valls Pascual E, Fontanilla Ortega P, Vicens Bernabeu E, Martínez-Costa L, Blanco Alonso R. Características clínicas, tratamiento y complicaciones oculares de uveítis anterior asociada y no asociada a HLA-B27. *Reumatol Clin* [Internet] 2016 [citado 2023 mar 14];12:244-7. Available from: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-caracteristicas-clinicas-tratamiento-complicaciones-oculares-articulo-S1699258X1500203X>
38. Tenorio G, Vargas Ortega AJ, Granados Arriola J. Prevalencia del HLA-B27 en uveítis anteriores agudas idiopáticas. Cuadro clínico y factor pronóstico. *Rev. méd. Hosp. Gen. Méx* [Internet] 1998 [citado 2023 abr 24];71-8. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-248074>
39. Enzima convertidora de la angiotensina (ECA) [Internet]. [citado 2023 abr 24]; Available from: <https://www.labtestsonline.es/tests/eca>
40. Papel de los lncRNA como potenciales biomarcadores y dianas terapéuticas en cáncer [Internet]. *Dreamgenics2021* [citado 2023 abr 24]; Available from: <http://192.168.6.186/2021/05/10/papel-de-los-lncrna-como-potenciales-biomarcadores-y-dianas-terapeuticas-en-cancer/>
41. ARN mensajero (ARNm): los mensajeros del genoma [Internet]. [citado 2023 may 25]; Available from: <https://nebula.org/blog/es/mrna-messenger-rna/>
42. Rosenbaum JT, Harrington CA, Searles RP, Fei SS, Zaki A, Arepalli S, et al. Identifying RNA Biomarkers and Molecular Pathways Involved in Multiple Subtypes of Uveitis. *Am J Ophthalmol* 2021;226:226-34.
43. Duica I, Voinea LM, Mitulescu C, Istrate S, Coman IC, Ciuluvica R. The use of biologic therapies in uveitis. *Rom J Ophthalmol* 2018;62:105-13.
44. Yang B, Zhang W, Gu W, Zhang X, Wang M, Huang L, et al. Differences of clinical features and prognosis between *Mycoplasma pneumoniae* necrotizing pneumonia and non-*Mycoplasma pneumoniae* necrotizing pneumonia in children. *BMC Infect Dis* 2021;21:797.

9. ANEXOS

Diagramas de Flujo

Página 24

Figuras

Página 26

Tablas

Página 28

- Macrotabla
- Tablas por localización
- Tablas por enfermedad
- Tabla de biomarcadores de autoinmunidad

Página 28

Página 32

Página 35

Página 41

Abreviaturas

Página 42

Póster

Página 45

DIAGRAMAS DE FLUJO:

Diagrama de Flujo 1. Resultados de búsqueda en Pubmed

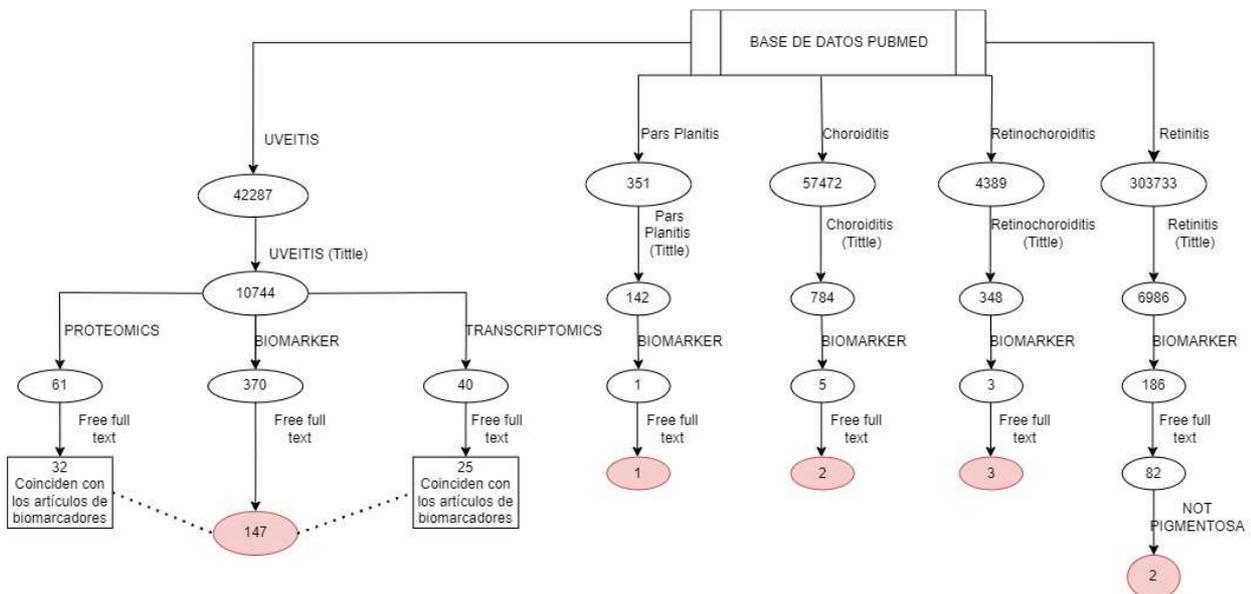
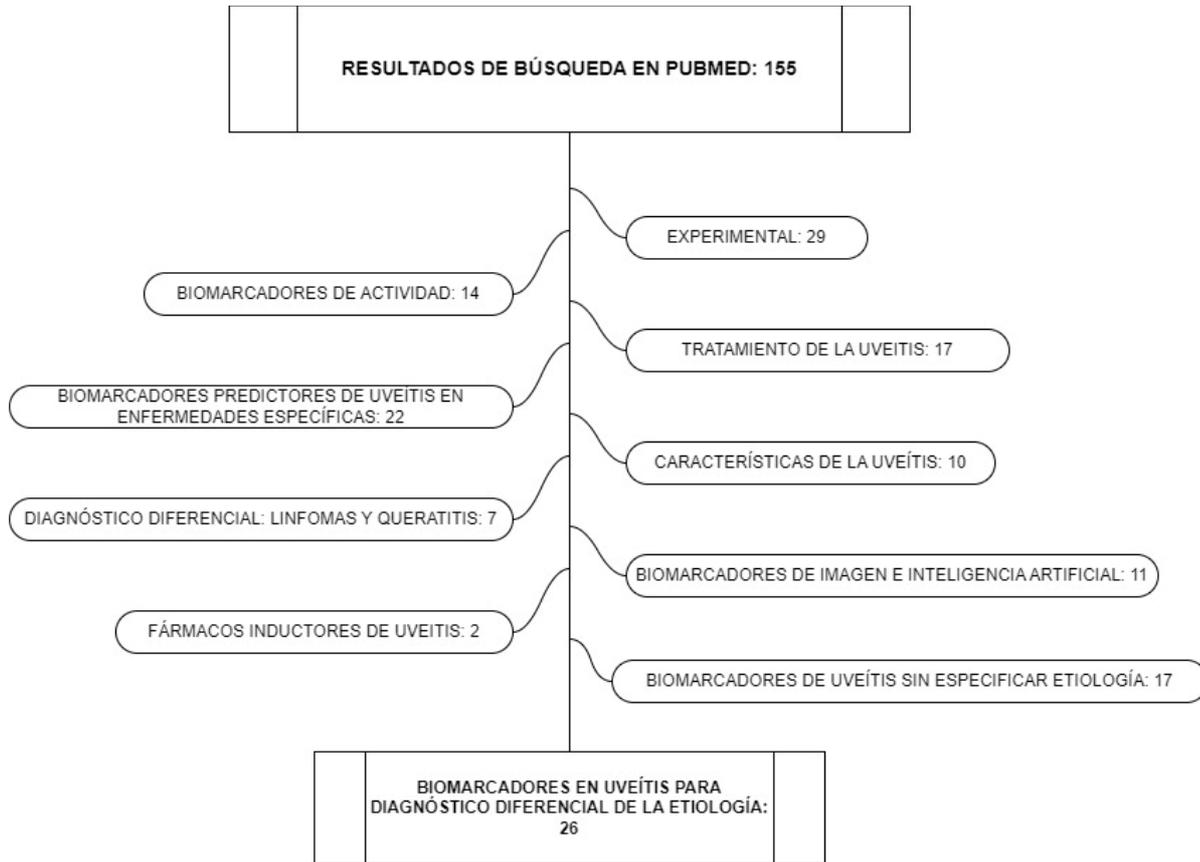


Diagrama de Flujo 2. Clasificación de los artículos seleccionados



FIGURAS:

Figura 1. Realización de tablas a partir de la Macrotabla

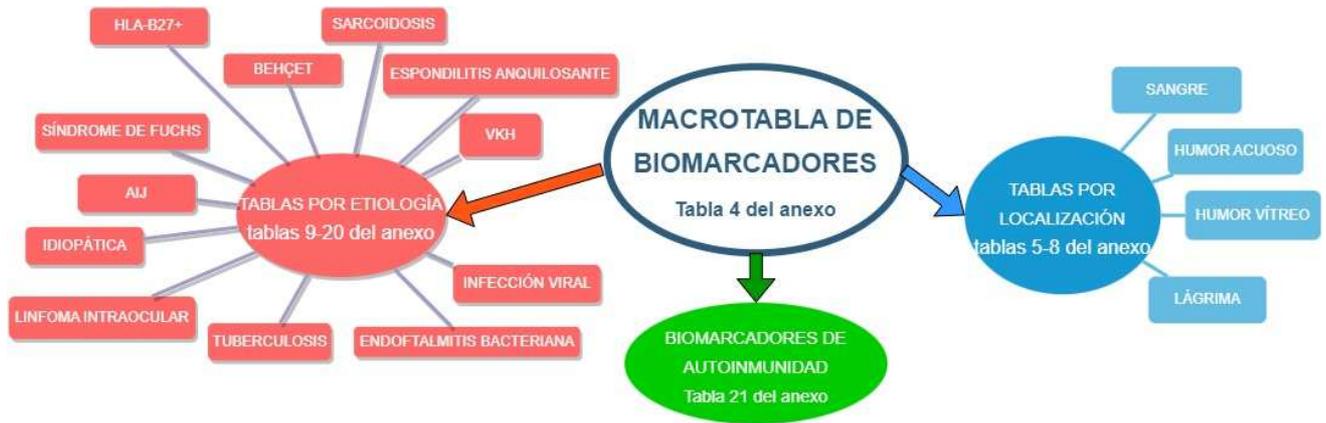


Figura 2. Distribución de biomarcadores según su localización

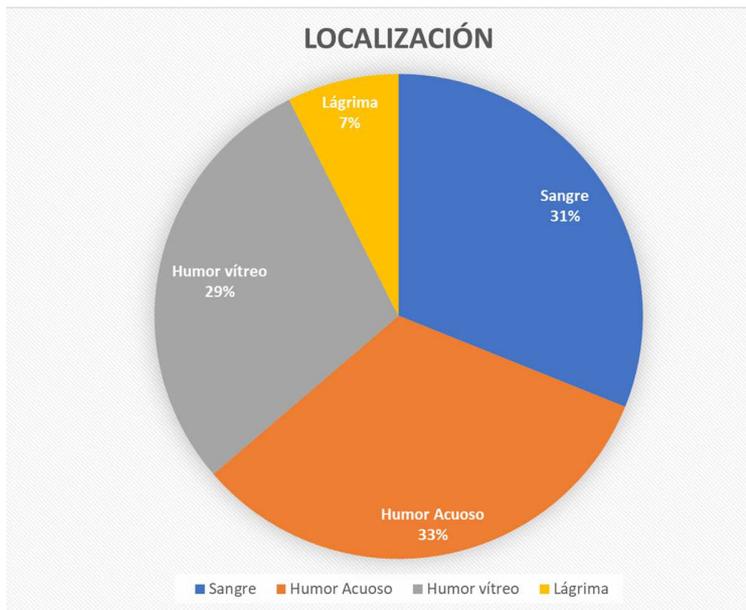


Figura 3. Distribución de biomarcadores para cada etiología

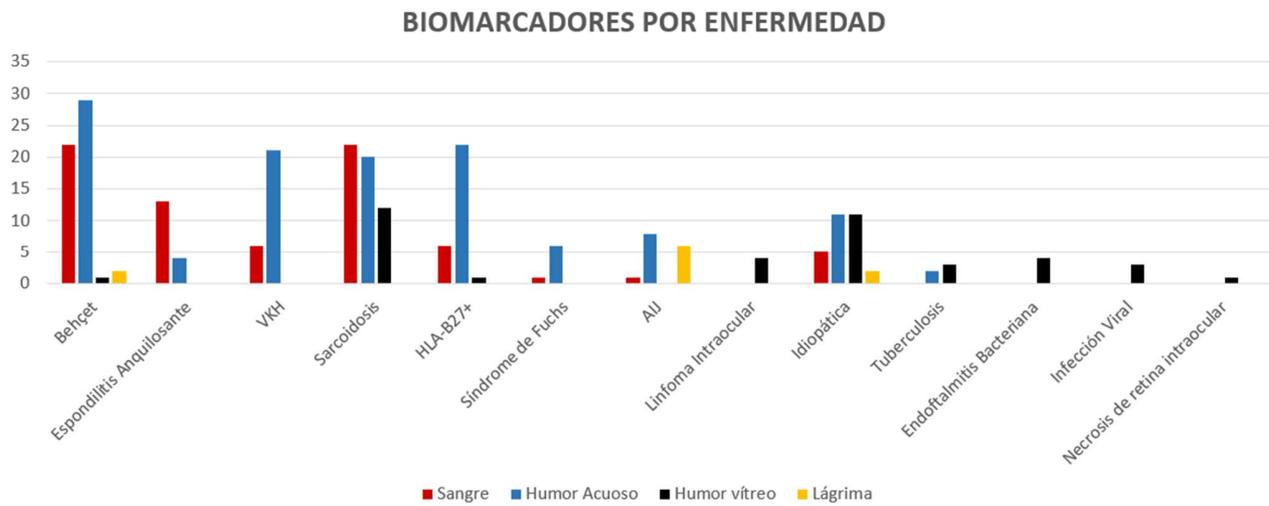
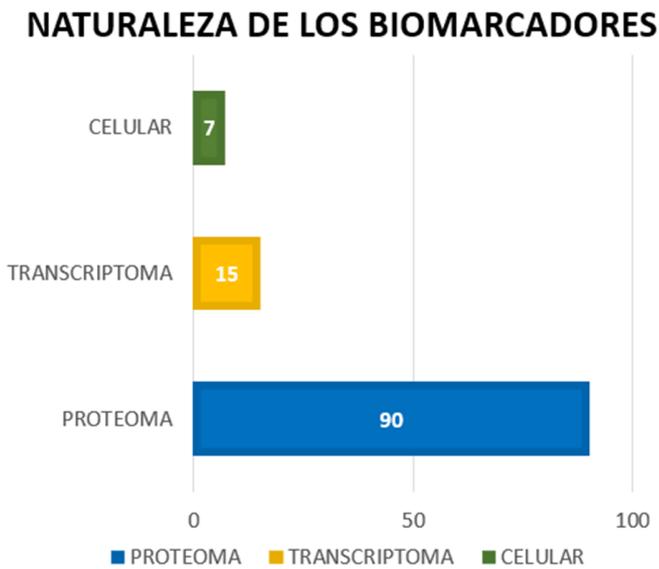


Figura 4. Distribución de los biomarcadores por su naturaleza



TABLAS

Tabla 3. Clasificación anatómica de la uveítis

TIPO DE UVEÍTIS	ANTERIOR	INTERMEDIA	POSTERIOR	PANUVEÍTIS
Inflamación en:	Cámara anterior	Vítreo	Retina y/o coroides	Todo el ojo
Nombre específico según la estructura inflamada	Iritis, iridociclitis, ciclitis anterior	Pars planitis, ciclitis posterior, hialitis	Coroiditis, coriorretinitis, retinitis, neurorretinitis	Panuveítis

Tabla 4. Macrotabla de biomarcadores en pacientes con uveítis

BIOMARCADORES EN UVEÍTIS				
BIOMARCADOR	LOCALIZACIÓN	ENFERMEDAD DONDE APARECE	COMPORTAMIENTO	REFERENCIAS
AES	Sangre	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
AKNA	Sangre	VKH	Disminuido	[11]
Anhidrasa Carbónica 1	Humor vítreo	Uveítis autoinmune	Aumentado	[11,12]
anti-CRALBP	Sangre	Uveítis autoinmune	Aumentado	[11]
anti-PFDN5	Sangre	Espondilitis Anquilosante	Aumentado	[11][13]
ANXA1	Lágrima	Behçet	Disminuido	[11]
APOBEC3A	Lágrima	Uveítis anterior idiopática	Aumentado	[11]
BMP-4	Humor vítreo	Uveítis posterior idiopática	Aumentado	[11]
CASP5	Sangre	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
CCL2/MCP-1	Humor acuoso	Uveítis idiopática, Síndrome de Fuchs	Aumentado	[14,15]
CCL4/MIP-1 β	Humor acuoso	Síndrome de Fuchs, VKH	Aumentado	[15]
CCL4/MIP-1 β	Humor vítreo	Sarcoidosis	Aumentado	[15]
CCL7	Humor acuoso	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH, sarcoidosis	Aumentado	[16]
CCL8	Humor acuoso	uveítis asociada a HLA-B27	Muy aumentado	[16]
CCL8	Humor acuoso	Behçet, VKH, sarcoidosis	Aumentado	[16]
CCL11/eotaxin	Humor acuoso	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH, sarcoidosis	Aumentado	[14,16]
CCL13	Humor acuoso	Uveítis asociada a HLA-B27	Muy aumentado	[16]
CCL13	Humor acuoso	Behçet, VKH, sarcoidosis	Aumentado	[16]
CCL17	Humor vítreo	Sarcoidosis	Aumentado	[17]
CCL20	Humor acuoso	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet	Muy aumentado	[16]
CCL20	Humor acuoso	VKH, Sarcoidosis	Aumentado	[16]
CCL24	Humor acuoso	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH, sarcoidosis	Aumentado	[16]
CCL26	Humor acuoso	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH, sarcoidosis	Aumentado	[16]
CD8A	Humor vítreo	Sarcoidosis, tuberculosis	Disminuido	[17]
CD18	Sangre	VKH	Disminuido	[11]
CD70	Humor vítreo	Linfoma Intraocular	Aumentado	[17]
CD247	Sangre	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]

CD337/NCR3	Sangre	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
CDC42	Sangre	Uveítis anterior asociada a HLA-B27	Disminuye (en monocitos)	[18]
CTDP1	Sangre	Behçet	Aumentado	[11]
CTSW	Sangre	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
CXCL2	Humor acuoso	Uveítis idiopática	Aumentado	[19]
CXCL8	Humor acuoso	Uveítis idiopática	Aumentado	[19]
CXCL10/IP-10	Humor acuoso	Behçet, VKH	Aumentado	[20]
CXCL13	Humor vítreo	Sarcoidosis	Aumentado	[17]
DUSP2	Sangre	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
ECA	Sangre	Sarcoidosis	Aumentado (>52 IU/L)	[21,22,23]
EZR	Humor vítreo	Sarcoidosis, tuberculosis	Disminuido	[17]
FCGBP	Sangre	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
Fibronectina	Humor vítreo	Uveítis intermedia idiopática	Aumentado	[11]
G-CSF	Humor acuoso	Behçet, VKH	Aumentado	[20]
G-CSF	Humor vítreo	Endoftalmitis bacteriana	Aumentado	[24]
Glutation-sintetasa	Humor vítreo	Uveítis intermedia idiopática	Disminuido	[11]
GM-CSF	Humor acuoso	Behçet	Disminuido	[20]
GZMB	Humor vítreo	Sarcoidosis, tuberculosis	Disminuido	[17]
HLA-B27	Sangre	Espondilitis Anquilosante, Uveítis asociada a HLA-B27	Presente	[14,25,26,27]
HLA B51	Sangre	Behçet	Presente	[14]
HLA DR-1	Sangre	VKH	Presente	[14]
HLA DR-4	Sangre	VKH	Presente	[14]
ICAM-1	Sangre	Sarcoidosis, Behçet	Aumentado (>270.3 ng/ml)	[28]
IFN- α 2	Humor vítreo	Necrosis de retina intraocular	Aumentado	[24]
IFN- γ	Sangre	Sarcoidosis, Behçet, uveítis intermedia con sarcoidosis	Aumentado	[15]
IFN- γ	Humor acuoso	Uveítis idiopática, Behçet, Espondilitis Anquilosante, Uveítis asociada a HLA-B27, VKH, síndrome de Fuchs, artritis idiopática juvenil	Aumentado	[14,15,20]
IFN- γ	Humor vítreo	Sarcoidosis	Aumentado	[15]
IL-1	Sangre	Uveítis asociada a HLA-B27	Aumentado	[15]
IL-1	Humor acuoso	Uveítis asociada a HLA-B27	Aumentado	[15]
IL-1	Humor vítreo	Sarcoidosis	Aumentado	[15]
IL-1 α	Humor acuoso	Sarcoidosis, VKH	Aumentado	[14]
IL-1 β	Humor acuoso	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet	Muy aumentado	[14,30]
IL-1 β	Humor acuoso	VKH, sarcoidosis, Uveítis idiopática	Aumentado	[30]
IL-1ra	Humor acuoso	Behçet	Aumentado	[20]
IL-1RI	Humor vítreo	Uveítis posterior idiopática	Aumentado	[11]
IL-2	Sangre	Behçet, Síndrome de Fuchs, uveítis idiopática	Aumentado	[15]
IL-2	Humor acuoso	Uveítis idiopática, Behçet, espondilitis anquilosante, uveítis asociada a HLA-B27, síndrome de Fuchs, Artritis Idiopática Juvenil	Aumentado	[14,15,20]

IL-6	Sangre	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, Síndrome de Fuchs, uveítis idiopática	Aumentado	[15]
IL-6	Humor acuoso	Uveítis idiopática, Behçet, espondilitis anquilosante, sarcoidosis, VKH, uveítis asociada a HLA-B27	Aumentado	[14,15,19,20]
IL-6	Humor vítreo	Endoftalmitis bacteriana, uveítis asociada a HLA-B27, sarcoidosis, Behçet, Artritis Idiopática Juvenil, uveítis idiopática	Aumentado	[15,24]
IL-8	Humor acuoso	Uveítis idiopática, sarcoidosis, VKH, Síndrome de Fuchs, Behçet	Aumentado	[14,15,20]
IL-8	Humor vítreo	Sarcoidosis	Aumentado	[15]
IL-9	Humor acuoso	Uveítis idiopática	Aumentado	[19]
IL-10	Humor vítreo	Linfoma Intraocular	Aumentado	[17,24]
IL-12	Humor acuoso	Tuberculosis	Aumentado	[19]
IL-13	Humor acuoso	Behçet	Aumentado	[20]
IL-15	Humor acuoso	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH	Aumentado	[15]
IL-17	Sangre	Sarcoidosis, Behçet, VKH, Uveítis Idiopática	Aumentado	[15]
IL-17	Humor acuoso	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH, uveítis idiopática	Aumentado	[15]
IL-17A	Humor vítreo	Endoftalmitis bacteriana	Aumentado	[24]
IL-17R	Humor vítreo	Uveítis posterior idiopática	Aumentado	[11]
IL-19	Humor acuoso	Uveítis asociada a HLA-B27	Muy aumentado	[30]
IL-19	Humor acuoso	Behçet, VKH, sarcoidosis	Aumentado	[30]
IL-22	Humor vítreo	Endoftalmitis bacteriana	Aumentado	[24]
IL-23	Sangre	Behçet, VKH	Aumentado	[15]
IL-23	Humor vítreo	Uveítis posterior idiopática	Aumentado	[11]
IRAK3/M	Sangre	Uveítis anterior asociada a HLA-B27	Disminuye (en monocitos)	[18]
LAP3	Lágrima	Artritis Idiopática Juvenil	Disminuido	[11]
LAP3	Humor acuoso	Artritis idiopática juvenil	Aumentado	[11]
let-7g-3p	Sangre	VKH	Sobreexpresado	[31]
Linfocitos B-CD19	Humor vítreo	Linfoma Intraocular	Aumentan	[32]
Linfocitos T-CD4	Humor vítreo	Sarcoidosis	Aumentan	[32]
Linfocitos T-CD4-CD69	Sangre	Sarcoidosis, otras uveítis intermedias	Aumentan	[29]
Linfocitos T-CD8	Humor vítreo	Uveítis por infección viral	Aumentan	[32]
Linfocitos T CD56+	Sangre	Behçet	Aumentan	[33]
Linfopenia	Sangre	Sarcoidosis	Disminuyen (<1.0×10 ⁹ /L)	[22]
MIAT	Sangre	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
miR-4323	Sangre	Sarcoidosis	Sobreexpresado	[31]
miR-4708-3p	Sangre	Behçet	Disminuido	[31]
Perforina	Humor vítreo	Uveítis posterior autoinmune, uveítis viral	Aumentado	[11]
Ratio IFN γ /IL-5	Sangre	uveítis intermedia con sarcoidosis	Aumentado	[29]
Ratio IL2/IL5	Sangre	uveítis intermedia con sarcoidosis	Aumentado	[29]
Ratio IL10/IL6	Humor vítreo	Linfoma Intraocular	Aumentado	[17,24]
Ratio linfocitario CD4/CD8	Humor vítreo	Sarcoidosis	Aumentado	[32]

Ratio linfocitario CD4/CD8	Humor vítreo	Uveítis por infección viral	Disminuido	[32]
Ratio sTNF-RI/TNF-α	Humor acuoso	VKH, Sarcoidosis	Aumentado	[34]
Ratio sTNF-RII/TNF-α	Humor acuoso	VKH, Sarcoidosis	Aumentado	[34]
Recoverina	Humor vítreo	Uveítis posterior autoinmune	Aumentado	[11]
S100A8	Lágrima	Artritis Idiopática Juvenil	Aumentado	[11]
S100A8	Humor acuoso	Artritis Idiopática Juvenil	Aumentado	[11]
S100A9	Humor acuoso	Artritis Idiopática Juvenil	Aumentado	[11]
S100A9	Lágrima	Artritis Idiopática Juvenil	Aumentado	[11]
SAA1	Lágrima	Artritis Idiopática Juvenil	Aumentado	[11]
SAA1	Humor acuoso	Artritis Idiopática Juvenil	Aumentado	[11]
SBP-1	Humor vítreo	Uveítis posterior autoinmune	Aumentado	[11]
sCD14	Lágrima	Artritis Idiopática Juvenil	Aumentado	[11]
sCD14	Humor acuoso	Artritis Idiopática Juvenil	Aumentado	[11]
sCD30	Humor acuoso	VKH, Sarcoidosis	Muy aumentado	[34]
sCD30	Humor acuoso	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet	Aumentado	[34]
sCD163	Humor acuoso	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet	Muy aumentado	[34]
sCD163	Humor acuoso	VKH, Sarcoidosis	Aumentado	[34]
SCF	Humor vítreo	Uveítis posterior idiopática	Aumentado	[11]
Serpina B3	Humor vítreo	Uveítis autoinmune	Aumentado	[12]
sgp130	Humor acuoso	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet	Muy aumentado	[34]
sgp130	Humor acuoso	VKH, Sarcoidosis	Aumentado	[34]
sIL-2R	Sangre	Sarcoidosis, Uveítis asociada a HLA-B27	Aumentado (>4000pg/ml)	[23]
sIL-6R	Humor acuoso	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet	Muy aumentado	[34]
sIL-6R	Humor acuoso	VKH, Sarcoidosis	Aumentado	[34]
sTNFRI	Humor acuoso	VKH, Sarcoidosis	Muy aumentado	[34]
sTNFRI	Humor acuoso	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet	Aumentado	[34]
sTNFRII	Humor acuoso	VKH, Sarcoidosis	Muy aumentado	[34]
sTNFRII	Humor acuoso	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet	Aumentado	[34]
TBX21	Sangre	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
TGF- β	Humor acuoso	Síndrome de Fuchs	Disminuido	[14]
TIGIT	Sangre	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
TIMP-1	Humor vítreo	Uveítis posterior idiopática	Aumentado	[11]
TIMP-2	Humor vítreo	Uveítis posterior idiopática	Aumentado	[11]
TNF-α	Sangre	Behçet, uveítis intermedia con sarcoidosis	Aumentado	[15,29]
TNF-α	Humor acuoso	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet,	Muy aumentado	[30,34]
TNF-α	Humor acuoso	VKH, Sarcoidosis, espondilitis anquilosante, uveítis idiopática, tuberculosis	Aumentado	[14,20,30,34]
TNF-α	Humor vítreo	Sarcoidosis	Aumentado	[15]
Transglutaminasa 2	Lágrima	Uveítis anterior idiopática	Disminuido	[11]
Transtirretina	Sangre	Artritis Idiopática Juvenil	Aumentado	[11]

Transtirretina	Humor Acuoso	Artritis Idiopática Juvenil	Aumentado	[11]
Transtirretina	Lágrima	Artritis Idiopática Juvenil	Disminuido	[11]
XIST	Sangre	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
Zn-T8Ab	Sangre	Enfermedades autoinmunes	Aumentado	[35]
α1-AGP	Lágrima	Behçet	Aumentado	[11]
α1-AGP	Humor vítreo	Uveítis posterior autoinmune	Aumentado	[11]
β-NGF	Humor vítreo	Uveítis posterior idiopática	Aumentado	[11]

Tabla 5. Biomarcadores en sangre de pacientes con uveítis

BIOMARCADORES EN SANGRE			
BIOMARCADOR	ENFERMEDAD DONDE APARECE	COMPORTAMIENTO	REFERENCIAS
AES	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
AKNA	VKH	Disminuido	[11]
anti-CRALBP	Uveítis autoinmune	Aumentado	[11]
anti-PFDN5	Espondilitis Anquilosante	Aumentado	[11][13]
CASP5	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
CD18	VKH	Disminuido	[11]
CD247	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
CD337/NCR3	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
CDC42	Uveítis anterior asociada a HLA-B27	Disminuye (en monocitos)	[18]
CTDP1	Behçet	Aumentado	[11]
CTSW	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
DUSP2	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
ECA	Sarcoidosis	Aumentado (>52 IU/L)	[21,22,23]
FCGBP	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
HLA-B27	Espondilitis Anquilosante, Uveítis asociada a HLA-B27	Presente	[14,25,26,27]
HLA B51	Behçet	Presente	[14]
HLA DR-1	VKH	Presente	[14]
HLA DR-4	VKH	Presente	[14]
ICAM-1	Sarcoidosis, Behçet	Aumentado (>270.3 ng/ml)	[28]
IFN-γ	Sarcoidosis, Behçet, uveítis intermedia con sarcoidosis	Aumentado	[15]
IL-1	Uveítis asociada a HLA-B27	Aumentado	[15]
IL-17	Sarcoidosis, Behçet, VKH, Uveítis Idiopática	Aumentado	[15]
IL-2	Behçet, Síndrome de Fuchs, uveítis idiopática	Aumentado	[15]
IL-23	Behçet, VKH	Aumentado	[15]
IL-6	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, Síndrome de Fuchs, uveítis idiopática	Aumentado	[15]
IRAK3/M	Uveítis anterior asociada a HLA-B27	Disminuye (en monocitos)	[18]
let-7g-3p	VKH	Sobreexpresado	[31]
Linfocitos T CD56+	Behçet	Aumentan	[33]
Linfocitos T-CD4-C	Sarcoidosis, otras uveítis intermedias	Aumentan	[29]
Linfopenia	Sarcoidosis	Disminuyen (<1.0×10 ⁹ /L)	[22]
MIAT	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
miR-4323	Sarcoidosis	Sobreexpresado	[31]
miR-4708-3p	Behçet	Disminuido	[31]
Ratio IFNγ/IL-5	uveítis intermedia con sarcoidosis	Aumentado	[29]
Ratio IL2/IL5	uveítis intermedia con sarcoidosis	Aumentado	[29]
sIL-2R	Sarcoidosis, Uveítis asociada a HLA-B27	Aumentado (>4000pg/ml)	[23]
TBX21	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
TIGIT	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
TNF-α	Behçet, uveítis intermedia con sarcoidosis	Aumentado	[15,29]
Transtirretina	AIJ	Aumentado	[11]
XIST	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
Zn-T8Ab	Enfermedades autoinmunes	Aumentado	[35]

Tabla 6. Biomarcadores en humor acuoso de pacientes con uveítis

BIOMARCADORES EN HUMOR ACUOSO			
BIOMARCADOR	ENFERMEDAD DONDE APARECE	COMPORTAMIENTO	REFERENCIAS
CCL2/MCP-1	Uveítis idiopática, Síndrome de Fuchs	Aumentado	[14,15]
CCL4/MIP-1 β	Síndrome de Fuchs, VKH	Aumentado	[15]
CCL7	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH, sarcoidosis	Aumentado	[16]
CCL8	uveítis asociada a HLA-B27	Muy aumentado	[16]
CCL8	Behçet, VKH, sarcoidosis	Aumentado	[16]
CCL11/eotaxin	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH, sarcoidosis	Aumentado	[14,16]
CCL13	Uveítis asociada a HLA-B27	Muy aumentado	[16]
CCL13	Behçet, VKH, sarcoidosis	Aumentado	[16]
CCL20	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet	Muy aumentado	[16]
CCL20	VKH, Sarcoidosis	Aumentado	[16]
CCL24	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH, sarcoidosis	Aumentado	[16]
CCL26	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH, sarcoidosis	Aumentado	[16]
CXCL2	Uveítis idiopática	Aumentado	[19]
CXCL8	Uveítis idiopática	Aumentado	[19]
CXCL10/IP-10	Behçet, VKH	Aumentado	[20]
G-CSF	Behçet, VKH	Aumentado	[20]
GM-CSF	Behçet	Disminuido	[20]
IFN- γ	Uveítis idiopática, Behçet, Espondilitis Anquilosante, Uveítis asociada a HLA-B27, VKH, síndrome de Fuchs, AIJ	Aumentado	[14,15,20]
IL-1	Uveítis asociada a HLA-B27	Aumentado	[15]
IL-1 α	Sarcoidosis, VKH	Aumentado	[14]
IL-1 β	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet	Muy aumentado	[14,30]
IL-1 β	VKH, sarcoidosis, Uveítis idiopática	Aumentado	[30]
IL-1ra	Behçet	Aumentado	[20]
IL-2	Uveítis idiopática, Behçet, espondilitis anquilosante, uveítis asociada a HLA-B27, síndrome de Fuchs, AIJ	Aumentado	[14,15,20]
IL-6	Uveítis idiopática, Behçet, espondilitis anquilosante, sarcoidosis, VKH, uveítis asociada a HLA-B27	Aumentado	[14,15,19,20]
IL-8	Uveítis idiopática, sarcoidosis, VKH, Síndrome de Fuchs, Behçet	Aumentado	[14,15,20]
IL-9	Uveítis idiopática	Aumentado	[19]
IL-12	Tuberculosis	Aumentado	[19]
IL-13	Behçet	Aumentado	[20]
IL-15	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH	Aumentado	[15]
IL-17	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, VKH, uveítis idiopática	Aumentado	[15]
IL-19	Uveítis asociada a HLA-B27	Muy aumentado	[30]
IL-19	Behçet, VKH, sarcoidosis	Aumentado	[30]
LAP3	AIJ	Aumentado	[11]
Ratio sTNF-RI/TNF- α	VKH, Sarcoidosis	Aumentado	[34]
Ratio sTNF-RII/TNF- α	VKH, Sarcoidosis	Aumentado	[34]
S100A8	AIJ	Aumentado	[11]
S100A9	AIJ	Aumentado	[11]
SAA1	AIJ		[11]
sCD14	AIJ	Aumentado	[11]
sCD30	VKH, Sarcoidosis	Muy aumentado	[34]
sCD30	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet	Aumentado	[34]
sCD163	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet	Muy aumentado	[34]
sCD163	VKH, Sarcoidosis	Aumentado	[34]
sgp130	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet	Muy aumentado	[34]
sgp130	VKH, Sarcoidosis	Aumentado	[34]
sIL-6R	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet	Muy aumentado	[34]
sIL-6R	VKH, Sarcoidosis	Aumentado	[34]
sTNFRI	VKH, Sarcoidosis	Muy aumentado	[34]
sTNFRI	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet	Aumentado	[34]
sTNFRII	VKH, Sarcoidosis	Muy aumentado	[34]
sTNFRII	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet	Aumentado	[34]
TGF- β	Síndrome de Fuchs	Disminuido	[14]
TNF- α	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet,	Muy aumentado	[30,34]
TNF- α	VKH, Sarcoidosis, espondilitis anquilosante, uveítis idiopática, tuberculosis	Aumentado	[14,20,30,34]
Transtretina	AIJ	Aumentado	[11]

Tabla 7. Biomarcadores en humor vítreo de pacientes con uveítis

BIOMARCADORES EN HUMOR VÍTREO			
BIOMARCADOR	ENFERMEDAD DONDE APARECE	COMPORTAMIENTO	REFERENCIAS
Anhidrasa Carbónica 1	Uveítis autoinmune	Aumentado	[11,12]
BMP-4	Uveítis posterior idiopática	Aumentado	[11]
CCL17	Sarcoidosis	Aumentado	[17]
CCL4/MIP-1 β	Sarcoidosis	Aumentado	[15]
CD70	Linfoma Intraocular	Aumentado	[17]
CD8A	Sarcoidosis, tuberculosis	Disminuido	[17]
CXCL13	Sarcoidosis	Aumentado	[17]
EZR	Sarcoidosis, tuberculosis	Disminuido	[17]
Fibronectina	Uveítis intermedia idiopática	Aumentado	[11]
G-CSF	Endoftalmitis bacteriana	Aumentado	[24]
Glutation-sintetasa	Uveítis intermedia idiopática	Disminuido	[11]
GZMB	Sarcoidosis, tuberculosis	Disminuido	[17]
IFN- γ	Sarcoidosis	Aumentado	[15]
IFN- α 2	Necrosis de retina intraocular	Aumentado	[24]
IL-1	Sarcoidosis	Aumentado	[15]
IL-10	Linfoma Intraocular	Aumentado	[17,24]
IL-17A	Endoftalmitis bacteriana	Aumentado	[24]
IL-17R	Uveítis posterior idiopática	Aumentado	[11]
IL-1RI	Uveítis posterior idiopática	Aumentado	[11]
IL-22	Endoftalmitis bacteriana	Aumentado	[24]
IL-23	Uveítis posterior idiopática	Aumentado	[11]
IL-6	Endoftalmitis bacteriana, uveítis asociada a HLA-B27, sarcoidosis, Behçet, AIJ, uveítis idiopática	Aumentado	[15,24]
IL-8	Sarcoidosis	Aumentado	[15]
Linfocitos B-CD19	Linfoma Intraocular	Aumentan	[32]
Linfocitos T-CD4	Sarcoidosis	Aumentan	[32]
Linfocitos T-CD8	Uveítis por infección viral	Aumentan	[32]
Perforina	Uveítis posterior autoinmune, uveítis viral	Aumentado	[11]
Ratio IL10/IL6	Linfoma Intraocular	Aumentado	[17,24]
Ratio linfocitario CD4/CD8	Sarcoidosis	Aumentado	[32]
Ratio linfocitario CD4/CD8	Uveítis por infección viral	Disminuido	[32]
Recoverina	Uveítis posterior autoinmune	Aumentado	[11]
SBP-1	Uveítis posterior autoinmune	Aumentado	[11]
SCF	Uveítis posterior idiopática	Aumentado	[11]
Serpina B3	Uveítis autoinmune	Aumentado	[12]
TIMP-1	Uveítis posterior idiopática	Aumentado	[11]
TIMP-2	Uveítis posterior idiopática	Aumentado	[11]
TNF- α	Sarcoidosis	Aumentado	[15]
α 1-AGP	Uveítis posterior autoinmune	Aumentado	[11]
β -NGF	Uveítis posterior idiopática	Aumentado	[11]

Tabla 8. Biomarcadores en lágrima de pacientes con uveítis

BIOMARCADORES EN LÁGRIMA			
BIOMARCADOR	ENFERMEDAD DONDE APARECE	COMPORTAMIENTO	REFERENCIAS
ANXA1	Behçet	Aumenta	[11]
APOBEC3A	Uveítis anterior idiopática	Aumenta	[11]
LAP3	Artritis Idiopática Juvenil	Disminuye	[11]
S100A8	Artritis Idiopática Juvenil	Aumenta	[11]
S100A9	Artritis Idiopática Juvenil	Aumenta	[11]
SAA1	Artritis Idiopática Juvenil	Aumenta	[11]
sCD14	Artritis Idiopática Juvenil	Aumenta	[11]
Transglutaminasa 2	Uveítis anterior idiopática	Disminuye	[11]
Transtirretina	Artritis Idiopática Juvenil	Disminuye	[11]
α 1-AGP	Behçet	Aumenta	[11]

Tabla 9. Biomarcadores en pacientes con uveítis por artritis idiopática juvenil

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL			
BIOMARCADOR	LOCALIZACIÓN	COMPORTEAMIENTO	REFERENCIAS
LAP3	Humor acuoso	Aumentado	[11]
LAP3	Lágrima	Disminuido	[11]
IFN- γ	Humor acuoso	Aumentado	[14,15,20]
IL-2	Humor acuoso	Aumentado	[14,15,20]
IL-6	Humor vítreo	Aumentado	[15,24]
S100A8	Lágrima	Aumentado	[11]
S100A8	Humor acuoso	Aumentado	[11]
S100A9	Humor acuoso	Aumentado	[11]
S100A9	Lágrima	Aumentado	[11]
SAA1	Lágrima	Aumentado	[11]
SAA1	Humor acuoso		[11]
sCD14	Lágrima	Aumentado	[11]
sCD14	Humor acuoso	Aumentado	[11]
Transtirretina	Sangre	Aumentado	[11]
Transtirretina	Humor acuoso	Aumentado	[11]
Transtirretina	Lágrima	Disminuido	[11]

Tabla 10. Biomarcadores en pacientes con uveítis por enfermedad de Behçet

ENFERMEDAD DE BEHÇET			
BIOMARCADOR	LOCALIZACIÓN	COMPORTAMIENTO	REFERENCIAS
AES	Sangre	Aumentado	[10]
ANXA1	Lágrima	Disminuido	[11]
CASP5	Sangre	Aumentado	[10]
CCL7	Humor acuoso	Aumentado	[16]
CCL7	Humor acuoso	Aumentado	[16]
CCL8	Humor acuoso	Aumentado	[16]
CCL11/eotaxin	Humor acuoso	Aumentado	[14, 16]
CCL11/eotaxin	Humor acuoso	Aumentado	[14, 16]
CCL13	Humor acuoso	Aumentado	[16]
CCL20	Humor acuoso	Muy aumentado	[16]
CCL24	Humor acuoso	Aumentado	[16]
CCL26	Humor acuoso	Aumentado	[16]
CD247	Sangre	Aumentado	[10]
CD337/NCR3	Sangre	Aumentado	[10]
CTDP1	Sangre	Aumentado	[11]
CTSW	Sangre	Aumentado	[10]
CXCL10/IP-10	Humor acuoso	Aumentado	[20]
DUSP2	Sangre	Aumentado	[10]
FCGBP	Sangre	Aumentado	[10]
G-CSF	Humor acuoso	Aumentado	[20]
GM-CSF	Humor acuoso	Disminuido	[20]
HLA B51	Sangre	Presente	[14]
ICAM-1	Sangre	Aumentado (>270.3 ng/ml)	[28]
IFN- γ	Sangre	Aumentado	[15]
IFN- γ	Humor acuoso	Aumentado	[14, 15, 20]
IL-1 α	Humor acuoso	Aumentado	[20]
IL-1 β	Humor acuoso	Muy aumentado	[14, 30]
IL-2	Sangre	Aumentado	[15]
IL-2	Humor acuoso	Aumentado	[14, 15, 20]
IL-6	Humor vítreo	Aumentado	[15, 24]
IL-6	Sangre	Aumentado	[15]
IL-6	Humor acuoso	Aumentado	[14, 15, 19, 20]
IL-8	Humor acuoso	Aumentado	[14, 15, 20]
IL-13	Humor acuoso	Aumentado	[20]
IL-15	Humor acuoso	Aumentado	[15]
IL-17	Sangre	Aumentado	[15]
IL-17	Humor acuoso	Aumentado	[15]
IL-19	Humor acuoso	Aumentado	[30]
IL-23	Sangre	Aumentado	[15]
Linfocitos T CD56+	Sangre	Aumentan	[33]
MIAT	Sangre	Aumentado	[10]
miR-4708-3p	Sangre	Disminuido	[31]
sCD30	Humor acuoso	Aumentado	[34]
sCD163	Humor acuoso	Muy aumentado	[34]
sgp130	Humor acuoso	Muy aumentado	[34]
siL-6R	Humor acuoso	Muy aumentado	[34]
sTNFRI	Humor acuoso	Aumentado	[34]
sTNFRII	Humor acuoso	Aumentado	[34]
TBX21	Sangre	Aumentado	[10]
TIGIT	Sangre	Aumentado	[10]
TNF- α	Sangre	Aumentado	[15, 29]
TNF- α	Humor acuoso	Muy aumentado	[30, 34]
XIST	Sangre	Aumentado	[10]
α 1-AGP	Lágrima	Aumentado	[11]

Tabla 11. Biomarcadores en pacientes con uveítis asociada a HLA-B27

UVEÍTIS ASOCIADA A HLA-B27			
BIOMARCADOR	LOCALIZACIÓN	COMPORTAMIENTO	REFERENCIAS
CCL7	Humor acuoso	Aumentado	[16]
CCL8	Humor acuoso	Muy aumentado	[16]
CCL11/eotaxin	Humor acuoso	Aumentado	[14,16]
CCL13	Humor acuoso	Muy aumentado	[16]
CCL20	Humor acuoso	Muy aumentado	[16]
CCL24	Humor acuoso	Aumentado	[16]
CCL26	Humor acuoso	Aumentado	[16]
CDC42	Sangre	Disminuye (en monocitos)	[18]
HLA-B27	Sangre	Presente	[14,25,26,27]
IFN- γ	Humor acuoso	Aumentado	[14,15,20]
IL-1	Sangre	Aumentado	[15]
IL-1	Humor acuoso	Aumentado	[15]
IL-1 β	Humor acuoso	Muy aumentado	[14,30]
IL-2	Humor acuoso	Aumentado	[14,15,20]
IL-6	Humor vítreo	Aumentado	[15,24]
IL-6	Sangre	Aumentado	[15]
IL-6	Humor acuoso	Aumentado	[14,15,19,20]
IL-15	Humor acuoso	Aumentado	[15]
IL-17	Humor acuoso	Aumentado	[15]
IL-19	Humor acuoso	Muy aumentado	[30]
IRAK3/M	Sangre	Disminuye (en monocitos)	[18]
sCD30	Humor acuoso	Aumentado	[34]
sCD163	Humor acuoso	Muy aumentado	[34]
sgp130	Humor acuoso	Muy aumentado	[34]
sIL-2R	Sangre	Aumentado (>4000pg/ml)	[23]
sIL-6R	Humor acuoso	Muy aumentado	[34]
sTNFRI	Humor acuoso	Aumentado	[34]
sTNFRII	Humor acuoso	Aumentado	[34]
TNF- α	Humor acuoso	Muy aumentado	[30,34]

Tabla 12. Biomarcadores en pacientes con uveítis por síndrome de Fuchs

SÍNDROME DE FUCHS			
BIOMARCADOR	LOCALIZACIÓN	COMPORTAMIENTO	REFERENCIAS
CCL2/MCP-1	Humor acuoso	Aumentado	[14,15]
CCL4/MIP-1 β	Humor acuoso	Aumentado	[15]
IFN- γ	Humor acuoso	Aumentado	[14,15,20]
IL-2	Humor acuoso	Aumentado	[14,15,20]
IL-6	Sangre	Aumentado	[15]
IL-8	Humor acuoso	Aumentado	[14,15,20]
TGF- β	Humor acuoso	Disminuido	[14]

Tabla 13. Biomarcadores en pacientes con uveítis por sarcoidosis

SARCOIDOSIS			
BIOMARCADOR	LOCALIZACIÓN	COMPORTAMIENTO	REFERENCIAS
AES	Sangre	Aumentado	[10]
CASP5	Sangre	Aumentado	[10]
CCL11/eotaxin	Humor acuoso	Aumentado	[14,16]
CCL13	Humor acuoso	Aumentado	[16]
CCL17	Humor vítreo	Aumentado	[17]
CCL20	Humor acuoso	Aumentado	[16]
CCL24	Humor acuoso	Aumentado	[16]
CCL26	Humor acuoso	Aumentado	[16]
CCL4/MIP-1 β	Humor vítreo	Aumentado	[15]
CCL7	Humor acuoso	Aumentado	[16]
CCL8	Humor acuoso	Aumentado	[16]
CD247	Sangre	Aumentado	[10]
CD337/NCR3	Sangre	Aumentado	[10]
CD8A	Humor vítreo	Disminuido	[17]
CTSW	Sangre	Aumentado	[10]
CXCL13	Humor vítreo	Aumentado	[17]
DUSP2	Sangre	Aumentado	[10]
ECA	Sangre	Aumentado (>52 IU/L)	[21,22,23]
EZR	Humor vítreo	Disminuido	[17]
FCGBP	Sangre	Aumentado	[10]
GZMB	Humor vítreo	Disminuido	[17]
ICAM-1	Sangre	Aumentado (>270.3 ng/ml)	[28]
IFN- γ	Humor vítreo	Aumentado	[15]
IFN- γ	Sangre	Aumentado	[15]
IL-1	Humor vítreo	Aumentado	[15]
IL-1 β	Humor acuoso	Aumentado	[30]
IL-17	Sangre	Aumentado	[15]
IL-19	Humor acuoso	Aumentado	[30]
IL-1 α	Humor acuoso	Aumentado	[14]
IL-6	Humor acuoso	Aumentado	[14,15,19,20]
IL-8	Humor vítreo	Aumentado	[15]
Linfocitos T-CD4	Humor vítreo	Aumentan	[32]
Linfocitos T-CD4	Sangre	Aumentan	[29]
Linfopenia	Sangre	Disminuyen (<1.0 \times 10 ⁹ /L)	[22]
MIAT	Sangre	Aumentado	[10]
miR-4323	Sangre	Sobreexpresado	[31]
Ratio IFN γ /IL-5	Sangre	Aumentado	[29]
Ratio IL2/IL5	Sangre	Aumentado	[29]
Ratio linfocitario	Humor vítreo	Aumentado	[32]
Ratio sTNF-RI/TH	Humor acuoso	Aumentado	[34]
Ratio sTNF-RII/T	Humor acuoso	Aumentado	[34]
sCD163	Humor acuoso	Aumentado	[34]
sCD30	Humor acuoso	Muy aumentado	[34]
sgp130	Humor acuoso	Aumentado	[34]
sIL-2R	Sangre	Aumentado (>4000pg/ml)	[23]
sIL-6R	Humor acuoso	Aumentado	[34]
sTNFRI	Humor acuoso	Muy aumentado	[34]
sTNFRII	Humor acuoso	Muy aumentado	[34]
TBX21	Sangre	Aumentado	[10]
TIGIT	Sangre	Aumentado	[10]
TNF- α	Humor vítreo	Aumentado	[15]
TNF- α	Humor acuoso	Aumentado	[14,20,30,34]
TNF- α	Sangre	Aumentado	[15,29]
XIST	Sangre	Aumentado	[10]

Tabla 14. Biomarcadores en pacientes con uveítis por VKH

VOGT-KOYANAGI-HARADA (VKH)			
BIOMARCADOR	LOCALIZACIÓN	COMPORTAMIENTO	REFERENCIAS
AKNA	Sangre	Disminuido	[11]
CCL4/MIP-1 β	Humor acuoso	Aumentado	[15]
CCL8	Humor acuoso	Aumentado	[16]
CCL13	Humor acuoso	Aumentado	[16]
CCL20	Humor acuoso	Aumentado	[16]
CD18	Sangre	Disminuido	[11]
CXCL10/IP-10	Humor acuoso	Aumentado	[20]
G-CSF	Humor acuoso	Aumentado	[20]
HLA DR-1	Sangre	Presente	[14]
HLA DR-4	Sangre	Presente	[14]
IFN- γ	Humor acuoso	Aumentado	[14,15,20]
IL-1 α	Humor acuoso	Aumentado	[14]
IL-1 β	Humor acuoso	Aumentado	[30]
IL-6	Humor acuoso	Aumentado	[14,15,19,20]
IL-8	Humor acuoso	Aumentado	[14,15,20]
IL-19	Humor acuoso	Aumentado	[30]
IL-23	Sangre	Aumentado	[15]
I κ B-7g-3p	Sangre	Sobreexpresado	[31]
Ratio sTNF-RI/TNF- α	Humor acuoso	Aumentado	[34]
Ratio sTNF-RII/TNF- α	Humor acuoso	Aumentado	[34]
sCD30	Humor acuoso	Muy aumentado	[34]
sCD163	Humor acuoso	Aumentado	[34]
sgp130	Humor acuoso	Aumentado	[34]
sIL-6R	Humor acuoso	Aumentado	[34]
sTNFRI	Humor acuoso	Muy aumentado	[34]
sTNFRII	Humor acuoso	Muy aumentado	[34]
TNF- α	Humor acuoso	Aumentado	[14,20,30,34]

Tabla 15. Biomarcadores en pacientes con uveítis por espondilitis anquilosante

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE			
BIOMARCADOR	LOCALIZACIÓN	COMPORTAMIENTO	REFERENCIAS
anti-PFDN5	Sangre	Aumentado	[11][13]
AES	Sangre	Aumentado	[10]
CASP5	Sangre	Aumentado	[10]
CD247	Sangre	Aumentado	[10]
CD337/NCR3	Sangre	Aumentado	[10]
CTSW	Sangre	Aumentado	[10]
DUSP2	Sangre	Aumentado	[10]
FCGBP	Sangre	Aumentado	[10]
HLA-B27	Sangre	Presente	[14,25,26,27]
IFN- γ	Humor acuoso	Aumentado	[14,15,20]
IL-2	Humor acuoso	Aumentado	[14,15,20]
IL-6	Humor acuoso	Aumentado	[14,15,19,20]
MIAT	Sangre	Aumentado	[10]
TBX21	Sangre	Aumentado	[10]
TIGIT	Sangre	Aumentado	[10]
TNF- α	Humor acuoso	Aumentado	[14,20,30,34]
XIST	Sangre	Aumentado	[10]

Tabla 16. Biomarcadores en pacientes con uveítis por infección viral

INFECCIÓN VIRAL			
BIOMARCADOR	LOCALIZACIÓN	COMPORTAMIENTO	REFERENCIAS
Perforina	Humor vítreo	Aumentado	[11]
Linfocitos T-CD8	Humor vítreo	Aumentan	[32]
Ratio linfocitario CD4/CD8	Humor vítreo	Disminuido	[32]

Tabla 17. Biomarcadores en pacientes con uveítis por tuberculosis

TUBERCULOSIS			
BIOMARCADOR	LOCALIZACIÓN	COMPORTAMIENTO	REFERENCIAS
CD8A	Humor vítreo	Disminuido	[17]
EZR	Humor vítreo	Disminuido	[17]
GZMB	Humor vítreo	Disminuido	[17]
IL-12	Humor acuoso	Aumentado	[19]
TNF- α	Humor acuoso	Aumentado	[14,20,30,34]

Tabla 18. Biomarcadores en pacientes con uveítis por endoftalmitis bacteriana

ENDOFTALMITIS BACTERIANA			
BIOMARCADOR	LOCALIZACIÓN	COMPORTAMIENTO	REFERENCIAS
G-CSF	Humor vítreo	Aumentado	[24]
IL-6	Humor vítreo	Aumentado	[15,24]
IL-17A	Humor vítreo	Aumentado	[24]
IL-22	Humor vítreo	Aumentado	[24]

Tabla 19. Biomarcadores en pacientes con linfoma intraocular

LINFOMA INTRAOCULAR			
BIOMARCADOR	LOCALIZACIÓN	COMPORTAMIENTO	REFERENCIAS
CD70	Humor vítreo	Aumentado	[17]
IL-10	Humor vítreo	Aumentado	[17,24]
Linfocitos B-CD19	Humor vítreo	Aumentan	[32]
Ratio IL10/IL6	Humor vítreo	Aumentado	[17,24]

Tabla 20. Biomarcadores en pacientes con uveítis idiopática

UVEÍTIS IDIOPÁTICA				
BIOMARCADOR	LOCALIZACIÓN	TIPO DE UVEÍTIS	COMPORTAMIENTO	REFERENCIAS
IL-2	Sangre	No concreta	Aumentado	[15]
APOBEC3A	Lágrima	Anterior	Aumentado	[11]
BMP-4	Humor vítreo	Posterior	Aumentado	[11]
CCL2/MCP-1	Humor acuoso	No concreta	Aumentado	[14,15]
CXCL2	Humor acuoso	No concreta	Aumentado	[19]
CXCL8	Humor acuoso	No concreta	Aumentado	[19]
Fibronectina	Humor vítreo	Intermedia	Aumentado	[11]
Glutation-sintetasa	Humor vítreo	Intermedia	Disminuido	[11]
IFN- γ	Humor acuoso	No concreta	Aumentado	[14,15,20]
IL-1RI	Humor vítreo	Posterior	Aumentado	[11]
IL-1 β	Humor acuoso	No concreta	Aumentado	[30]
IL-2	Sangre	No concreta	Aumentado	[15]
IL-2	Humor acuoso	No concreta	Aumentado	[14,15,20]
IL-6	Humor vítreo	No concreta	Aumentado	[15,24]
IL-6	Sangre	No concreta	Aumentado	[15]
IL-6	Humor acuoso	No concreta	Aumentado	[14,15,19,20]
IL-8	Humor acuoso	No concreta	Aumentado	[14,15,20]
IL-9	Humor acuoso	No concreta	Aumentado	[19]
IL-17	Sangre	No concreta	Aumentado	[15]
IL-17	Humor acuoso	No concreta	Aumentado	[15]
IL-17R	Humor vítreo	Posterior	Aumentado	[11]
IL-23	Humor vítreo	Posterior	Aumentado	[11]
Linfocitos T-CD4-CD69	Sangre	Intermedia	Aumentan	[29]
SCF	Humor vítreo	Posterior	Aumentado	[11]
TIMP-1	Humor vítreo	Posterior	Aumentado	[11]
TIMP-2	Humor vítreo	Posterior	Aumentado	[11]
TNF- α	Humor acuoso	No concreta	Aumentado	[14,20,30,34]
Transglutaminasa 2	Lágrima	Anterior	Disminuido	[11]
β -NGF	Humor vítreo	Posterior	Aumentado	[11]

Tabla 21. Biomarcadores en Uveítis Autoinmune

UVEITIS AUTOINMUNE				
BIOMARCADOR	LOCALIZACIÓN	TIPO DE UVEÍTIS	COMPORTAMIENTO	REFERENCIAS
Anhidrasa Carbónica 1	Humor vítreo	No concreta	Aumentado	[11,12]
anti-CRALBP	Sangre	No concreta	Aumentado	[11]
Perforina	Humor vítreo	Posterior	Aumentado	[11]
Recoverina	Humor vítreo	Posterior	Aumentado	[11]
SBP-1	Humor vítreo	Posterior	Aumentado	[11]
Serpina B3	Humor vítreo	No concreta	Aumentado	[12]
Zn-T8Ab	Sangre	No concreta	Aumentado	[35]
α 1-AGP	Humor vítreo	Posterior	Aumentado	[11]

En las tablas 20 y 21 (biomarcadores en pacientes con uveítis idiopática y biomarcadores en uveítis autoinmune) se ha creado la columna del tipo de uveítis en relación con su anatomía. Algunos artículos especifican el tipo de uveítis que puede presentar los biomarcadores, mientras que en otros no. En caso de que no esté indicado, se clasifica en la tabla como “no concreta”.

ABREVIATURAS

- **AES:** Acetyl esterase
- **AIJ:** Artritis Idiopática Juvenil
- **AKNA:** AT-Hook transcription factor
- **ANXA1:** Annexin A1
- **APOBEC3A:** Enzima editora de la apolipoproteína B mediante mRNA
- **BMP-4:** bone morphogenic protein 4 / proteína morfogénica del hueso 4
- **CASP5:** Caspasa 5
- **CCL:** C-C motif chemokine ligand / Ligando de quimiocina con motivo C-C
- **CD:** Cluster of differentiation/grupo de diferenciación
- **CDC42:** Cell division cycle 42
- **CRALBP:** cellular retinaldehyde binding protein / proteína de unión al retinaldehído
- **CTDP1:** Carboxy-terminal domain phosphatase subunit 1
- **CTSW:** Cathepsin W
- **CXCL:** C-X-C motif chemokine ligand / Ligando de quimiocina con motivo C-X-C
- **DNA:** Ácido desoxirribonucleico
- **DUSP2:** dual specificity phosphatase 2
- **ECA:** Enzima convertidora de angiotensina
- **EZR:** Ezrina
- **FCGBP:** Fc gamma binding protein
- **G-CSF:** Granulocyte colony stimulating factor / Factor estimulante de colonias de granulocitos
- **GM-CSF:** Granulocyte and monocyte colony stimulating factor / Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos
- **GTP:** Guanosina trifosfato
- **GZMB:** Granzima B
- **HLA:** human leucocyte antigen / Antígeno leucocitario humano
- **ICAM-1:** Molécula de adhesión intercelular 1
- **IFN:** Interferón
- **IL:** Interleucina
- **IL-17R:** Receptor de la interleucina 17
- **IL1-ra:** antagonista del receptor de la interleucina 1
- **IL-1RI:** Receptor I de la interleucina 1
- **IP-10:** Proteína 10 inducida por IFN gamma
- **IRAK3/M:** Interleukin-1 receptor-associated kinase 3/M

- **LAP3:** Leucina aminopeptidasa 3
- **LncRNA:** ácido ribonucleico largo no codificante
- **MCP-1:** mast cell proteinase-1 / Proteína quimiotáctica de monocitos 1
- **MIAT:** Myocardial infarction-associated transcript
- **MIP-1 β :** Macrophage inflammatory protein 1 beta /Proteína inflamatoria de macrófagos beta
- **miRNA:** micro ácido ribonucleico
- **mRNA:** ácido ribonucleico mensajero
- **NCR3:** natural cytotoxicity triggering receptor 3 / Receptor desencadenante de citotoxicidad natural 3
- **OCT:** Optical Coherence Tomography / tomografía de coherencia óptica
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PCR:** polymerase chain reaction / reacción en cadena de la polimerasa
- **PFDN5:** Prefoldina 5
- **RNA:** ácido ribonucleico
- **Rx:** radiografía
- **S100A:** S100 calcium binding protein A
- **SAA:** serum amyloid A /proteína de amiloide sérica A
- **SBP-1:** Selenium-binding protein
- **sCD:** Soluble Cluster of differentiation/grupo de diferenciación soluble
- **SCF:** Stem cell factor / factor de células madre
- **sgp130:** Glucoproteína soluble 130
- **sIL-2R:** Soluble interleukin receptor 2 / Receptor soluble de la interleucina 2
- **sIL-6R:** Soluble interleukin receptor 6 / Receptor soluble de la interleucina 6
- **SNP:** Single nucleotid polimorfism / polimorfismo de nucleótido único
- **sTNF-R:** Soluble tumor necrosis factor receptor/ receptor soluble del factor de necrosis tumoral alfa
- **TBX21:** T-box transcription factor 21
- **TGF- β :** Transforming Growth factor beta/ Factor de crecimiento transformador beta
- **TIGIT:** T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains
- **TIMP:** Tissue inhibitor of metalloproteases / Inhibidor de metaloproteasas de tejido
- **TLR:** Toll like receptor
- **TNF- α :** tumor necrosis factor alfa / factor de necrosis tumoral alfa
- **VKH:** Vogt-Koyanagi-Harada
- **XIST:** X inactive specific transcript / Transcripción específica del cromosoma X inactivo

- **Zn-T8Ab**: Anticuerpo del transportador 8 del Zinc
- **α 1-AGP**: Alfa 1 glicoproteína ácida plasmática
- **β -NGF**: Beta Nerve Growth Factor / Factor de crecimiento nervioso beta S: Acetyl esterase

ESTUDIO DE BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LA UVEÍTIS

Maria Herrero Garrido (maria.herrero@estudiantes.uva.es)
Tutora: Marita Hernández Garrido

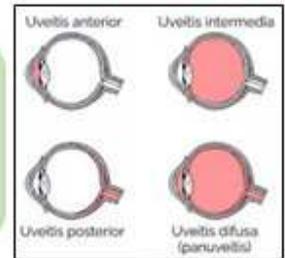
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Fisiología, Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid
Facultad de Medicina

INTRODUCCIÓN

La uveítis es un término utilizado para describir la inflamación de la úvea. Se clasifica según su localización en anterior, intermedia, posterior y panuveítis; y según su duración en aguda, crónica o recurrente. Las etiologías que provocan la uveítis son muy extensas, pudiendo ser idiopáticas, infecciosas o por enfermedades sistémicas/autoinmunes. En muchas ocasiones es la primera manifestación de estas patologías. El diagnóstico etiológico de la uveítis es complejo debido a esta amplia variedad de causas. Los biomarcadores son moléculas presentes en distintas partes del cuerpo que pueden ayudar al diagnóstico de esas etiologías.



MÉTODOS

Se ha utilizado el motor de búsqueda Pubmed, que opera en la base de datos Medline de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, para realizar una revisión sistemática de todos los biomarcadores estudiados en el diagnóstico etiológico de la uveítis.

Las palabras clave utilizadas han sido: "Uveítis, biomarker, transcriptomics, proteomics, pars planitis, choroiditis, retinochoroiditis, retinitis", junto al filtro "free fulltext".

Los 155 artículos obtenidos tras la búsqueda se clasificaron según su temática principal, como se observa en el diagrama de flujo, seleccionando finalmente 26 artículos.



OBJETIVOS

- Recopilar e integrar todos los biomarcadores utilizados o estudiados para el diagnóstico etiológico de la uveítis, tanto infecciosa como no infecciosa.
- Confeccionar tablas que recojan toda la información de forma sistemática y ordenada, que ayuden al facultativo en el diagnóstico etiológico temprano de la uveítis.

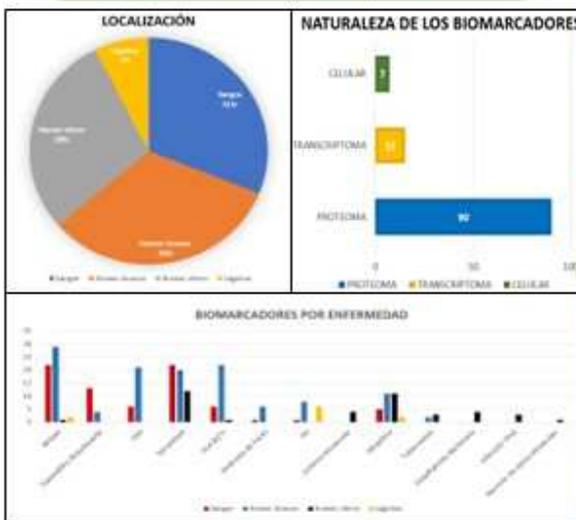
RESULTADOS

Se han encontrado 112 biomarcadores para 13 enfermedades que pueden manifestarse en forma de uveítis.

Los gráficos presentes en el póster muestran el porcentaje de biomarcadores para cada localización, la naturaleza de las moléculas y la distribución de los biomarcadores para cada enfermedad.

La tabla que se muestra es un ejemplo de todas las tablas que se han confeccionado para ayudar al facultativo en el diagnóstico. En este caso, se exponen los biomarcadores presentes en sangre y las enfermedades donde pueden aparecer.

BIOMARCADORES EN SANGRE			
BIOMARCADOR	ENFERMEDAD DONDE APARECE	COMPORTAMIENTO	REFERENCIAS
ES	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
A-KIM	VKH	Disminuido	[11]
4FB-CANBP	Uveítis autoinmune	Aumentado	[11]
4FB-PY2NB	Espondilitis Anquilosante	Aumentado	[11][13]
CASP5	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
CD38	VKH	Disminuido	[11]
CD397	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
CD337/ACR3	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
CD424	Uveítis anterior asociada a HLA-B27	Disminuye (en monoditales)	[18]
CTDP2	Behçet	Aumentado	[11]
CSW	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
CSBP2	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
ECN	Sarcoidosis	Aumentado (H2-Ig/L)	[21,22,23]
FCGBP	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
HLA-B27	Espondilitis Anquilosante, Uveítis asociada a HLA-B27	Presente	[14,25,26,27]
HLA-B51	Behçet	Presente	[14]
HLA-DQ1	VKH	Presente	[14]
HLA-DQ4	VKH	Presente	[14]
IL1M-2	Sarcoidosis, Behçet	Aumentado (>270.3 ng/ml)	[28]
IL-1	Sarcoidosis, Behçet, uveítis intermedia con sarcoidosis	Aumentado	[15]
IL-2	Uveítis asociada a HLA-B27	Aumentado	[15]
IL-27	Sarcoidosis, Behçet, VKH, Uveítis lágrima	Aumentado	[15]
IL-2	Behçet, Síndrome de Fuchs, uveítis idiopática	Aumentado	[15]
IL-21	Behçet, VKH	Aumentado	[15]
IL-5	Uveítis asociada a HLA-B27, Behçet, Síndrome de Fuchs, uveítis idiopática	Aumentado	[15]
IL13/IL1M	Uveítis anterior asociada a HLA-B27	Disminuye (en monoditales)	[18]
IL-17a	VKH	Sólo en agudo	[11]
Interleucina 1 CD55	Behçet	Aumentado	[33]
Interleucina T-CD4-C	Sarcoidosis, otras uveítis intermedias	Aumentado	[29]
Interleupina	Sarcoidosis	Disminuye (< 1.0x10 ⁹ /U)	[22]
MIAT	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
miR-4325	Sarcoidosis	Sólo en agudo	[31]
miR-4708-3p	Behçet	Disminuido	[31]
Ratio IFN-γ/IL-5	Uveítis intermedia con sarcoidosis	Aumentado	[29]
Ratio IL2/IL5	Uveítis intermedia con sarcoidosis	Aumentado	[29]
IL-28	Sarcoidosis, Uveítis asociada a HLA-B27	Aumentado (>400pg/ml)	[23]
IL32	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
IL37	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
INF-α	Behçet, uveítis intermedia con sarcoidosis	Aumentado	[15,29]
Tamoxifeno	AU	Aumentado	[11]
K17	Espondilitis Anquilosante, Behçet, Sarcoidosis	Aumentado	[10]
En-184b	Enfermedades autoinmunes	Aumentado	[35]



CONCLUSIONES

A lo largo de esta revisión se han comentado numerosos biomarcadores en distintas localizaciones (sangre, lágrima y humores acuoso y vítreo) que pueden ayudar en el diagnóstico precoz de muchas enfermedades sistémicas, tanto infecciosas como no infecciosas, que debutan como una uveítis. Se han confeccionado tablas, que recopilan toda la información, con los distintos biomarcadores para ayudar al facultativo en el diagnóstico etiológico de la uveítis.

Este trabajo se ha centrado en el diagnóstico, pero la revisión de los artículos muestra el gran potencial de los biomarcadores también en el estudio de la eficacia del tratamiento, en el nivel de actividad de la patología o en la susceptibilidad de padecerla.