

2018-2019



TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Máster: **Subespecialidades Oftalmológicas**

Especialidad: **Inflamación Intraocular y Uveítis**

**Epidemiología y comportamiento clínico
de las uveítis herpéticas en la Unidad de
Inmunología Ocular del IOBA y del
Hospital Clínico Universitario de
Valladolid**

Alumno:

Juan Darío Acosta Rueda

Directores:

Dr. José María Herreras Cantalapiedra

Dra. Lidia Cocho Archiles

Breve *Curriculum Vitae*

Datos Personales

- Nombre y apellidos: Juan Dario Acosta Rueda
- Lugar y fecha de nacimiento: Medellín (Colombia), 11/06/1980.

Formación Académica

- 1998-2005: Médico y cirujano por la Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).
- 2009-2013: Especialista en Oftalmología, por el sistema MIR, en el Departamento de Oftalmología, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona.
- 2013-2014: Máster en segmento anterior del globo ocular, Institut Universitari Barraquer, Barcelona.
- 2018-2019: Máster Oficial en Subespecialidades Oftalmológicas. Especialidad: Uveítis. IOBA, Universidad de Valladolid.

Experiencia Laboral

- 2013-2014: Oftalmólogo Milenium Centro Médico Sanitas, Tarragona y Barcelona.
- 2013-2014: Oftalmólogo CEMO Vilanova, Vilanova i la Geltrú, Barcelona.
- 2014-2018: Oftalmólogo en Clínica CLOFAN, Clínica Santa Lucía, Medellín, Colombia.
- 2014-2016: Oftalmólogo Clínica San Juan de Dios, La Ceja, Colombia.
- 2015-2018: oftalmólogo Clínica SOMER, Rionegro, Colombia.

AGRADECIMIENTOS

“Porque de Él, por Él y para Él son todas las cosas. A Él sea la gloria para siempre. Amén”

Romanos 11:36

A la formación, cariño y experiencias recibidas del Dr. José María Herreras y la Dra. Lidia Cocho.
A Andrea Viteri, residente del HCUV por su ayuda en la revisión de historias clínicas.

A mi esposa que camina a mi lado.

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

AV: agudeza visual

CIE-10: clasificación internacional de las enfermedades (décima versión)

CMV: citomegalovirus

DS: desviación estándar.

ELISA: acrónimo inglés de ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas

FUS: síndrome uveítico de Fuchs

GW: coeficiente Goldmann-Witmer

HA: humor acuoso

HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valladolid

HV: humor vítreo

IgG: inmunoglobulina G

IgM: inmunoglobulina M

IOBA: Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada

NRA: necrosis retiniana aguda

OD: ojo derecho

OI: ojo izquierdo

PCR: acrónimo inglés de reacción en cadena de la polimerasa

PIO: presión intraocular

PORN: siglas en inglés para necrosis retiniana progresiva externa

PR: precipitados retroqueráticos

PSS: síndrome de Posner-Schlossman (por sus siglas en inglés)

SUN: nomenclatura internacional estandarizada de las uveítis (por sus siglas en inglés)

TFM: trabajo final de máster

VEB: Virus Epstein-Barr

VHH-6: Virus Herpes Humano tipo 6

VHH-7: Virus Herpes Humano tipo 7

VHH-8: Virus Herpes Humano tipo 8

VHS-1: Virus Herpes Simplex tipo 1

VHS-2: Virus Herpes Simplex tipo 2

VVZ: Virus Varicela-Zóster

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	
A. Las uveítis.....	3
B. Virus Herpes.....	4
C. Entidades clínicas más comunes.....	5
1. Iridociclitis y trabeculitis por HSV y VVZ.....	5
2. Uveítis anterior por citomegalovirus.....	7
3. Uveítis posterior: necrosis retiniana aguda (NRA).....	8
4. Uveitis posterior: necrosis retiniana externa progresiva (PORN).....	9
D. Diagnóstico, tratamiento y profilaxis.....	10
3. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	13
4. METODOLOGÍA	
A. Aspectos Éticos	14
B. Diseño del estudio y pacientes	14
C. Historias clínicas	14
D. Recogida y análisis de los datos	15
E. Análisis estadístico	15
5. RESULTADOS	

A. Descripción demográfica de la muestra	15
B. Análisis de las variables clínicas	16
6. DISCUSIÓN	22
A. Limitaciones.....	25
B. Perspectivas futuras.....	26
7. CONCLUSIONES	26
8. BIBLIOGRAFÍA	27

1. RESUMEN

OBJETIVO: La uveítis herpética es una enfermedad ocular asociada a una gran morbilidad alrededor del mundo, constituyendo entre un 5% y un 20% de las uveítis reportadas, siendo en la mayoría de los casos la primera causa de uveítis infecciosas y la segunda en general. El objetivo de este trabajo de máster será describir los hallazgos obtenidos por medio del análisis estadístico y con base en una revisión amplia de la literatura realizar una comparativa entre este grupo de pacientes y otros estudios a nivel mundial.

METODOLOGIA: Se revisaron las historias clínicas y datos de laboratorio de pacientes con diagnóstico presuntivo de uveítis herpética anterior o queratouveítis herpética en la unidad de inmunología ocular del IOBA y el HCUV en el periodo de diciembre de 2018 y abril de 2019, recogiendo datos epidemiológicos, clínicos oftalmológicos y su evolución cronológica y posteriormente se analizaron estos datos para realizar una descripción epidemiológica de dicha población.

RESULTADOS: Se incluyeron datos de 32 ojos pertenecientes a 28 pacientes, con una edad media de $59,03 \pm 18,23$ (rango 14-84) años. El 65,6% fueron mujeres y el 34,4 % varones. El diagnóstico más frecuente fue el de uveítis anterior herpética (UAH) con un 50% de los casos. La mayoría de los casos (68,75%) tienen una agudeza visual de 0,5 o superior, una PIO en rangos normales (11-20 mmHg 75%); solo se encontraron reportados 4 muestras para PCR (12,5%); los casos con inflamación intraocular activa, anterior y posterior, representaron un 53,1% y 9,4% respectivamente, recibiendo tratamiento tópico un 81,2% y sistémico un 81,25% de los casos.

CONCLUSIONES: Las uveitis herpéticas son una causa importante de morbilidad ocular en pacientes del IOBA y del HCUV exhibiendo un comportamiento clínico y epidemiológico similar a otros reportes sobre dichas patologías en población europea. El conocimiento del perfil de estos pacientes permite su estudio posterior, y tomar acciones encaminadas a la mejoría en su tratamiento.

1. ABSTRACT

PURPOSE: Herpetic uveitis is an ocular disease associated to a great burden of morbidity around the world, constituting between 5% and 20% of the reported cases, being in most the first cause of infectious uveitis and the second one in general. The purpose of this report will be to describe and report the findings obtained through the statistical analysis of a group of patients with diagnosis of herpetic uveitis and to review the literature on this pathology.

METHODS: We reviewed the clinical charts and laboratory data of patients with presumptive diagnosis of anterior herpetic uveitis or herpetic keratouveitis at the ocular immunology unit of the IOBA and the HCUV in the period of December 2018 and April 2019, collecting epidemiological, ophthalmological clinical data and describing its clinical evolution in order to analyze and produce an epidemiological description of such population.

RESULTS: We included data from 32 eyes belonging to 28 patients, with an average age of 59.03 ± 18.23 (range 14-84) years. 65.6% were women and 34.4% were men. The most frequent diagnosis was that of herpetic anterior uveitis (UAH) with 50% of cases. Most cases (68.75%) had a visual acuity of 0.5 or greater and there was no case with VA less than 0.05. IOP was within normal ranges (11-20 mmHg) in 75% of cases; only 4 samples were found to be reported for PCR (12.5%), cases with active intraocular inflammation, anterior and posterior, represented 53.1% and 9.4% respectively; 81.2% of them were receiving topical treatment and 81.25% systemic treatment.

CONCLUSIONS: Herpetic uveitis is an important cause of ocular morbidity in IOBA and HCUV patients, exhibiting a clinical and epidemiological behavior similar to other reports on these pathologies in the European population. The required treatment is local and systemic and becomes chronic in a significant number of cases increasing their socioeconomic impact. The knowledge of the profile of these patients allows for their subsequent study, and taking actions aimed at improving their treatment.

2. INTRODUCCIÓN

A. LAS UVEÍTIS

Bajo el término uveítis se puede englobar un conjunto de enfermedades inflamatorias intraoculares que pueden afectar tanto al tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides) como a otras estructuras oculares adyacentes (vítreo, retina, nervio óptico, córnea, etc.) y cuya etiología es compartida por entidades heterogéneas tanto infecciosas como no infecciosas, siendo los virus de la familia Herpes el agente causal en la mayoría de los casos en los que puede demostrarse una etiología infecciosa.

Las uveítis suponen un problema de salud muy importante, siendo la enfermedad inflamatoria ocular más frecuente, así como, la tercera causa de ceguera en edades medias de la vida en países desarrollados¹. La epidemiología de la uveítis varía considerablemente según la localización geográfica estimándose que en los países desarrollados su incidencia oscila entre 17-52 nuevos casos por 100.000 habitantes y año, mientras que la prevalencia ronda los 75-714 casos por 100.000 habitantes.¹

En España se estima una incidencia de 15-50 casos por 100.000 habitantes, y una prevalencia de 38-140 casos por 100.000 habitantes.^{1,2}

La uveítis anterior aguda es la forma de presentación más frecuente en las series publicadas, representando un 50-60% de los casos en centros terciarios y hasta un 90% en centros de atención primaria, con gran variación en los rangos según el contexto geográfico. En segundo lugar, en frecuencia se encuentran las uveítis posteriores que representan un 15-30% de los casos, seguido de las panuveítis con un 5 % y con menor frecuencia las uveitis intermedias con 1-2 % (en la edad pediátrica puede corresponder hasta un 29% de los casos).

Es una patología potencialmente grave con una enorme carga en morbilidad y costo para cualquier sistema de salud y con un riesgo levado de producir secuelas visuales permanentes que son responsables, aproximadamente, del 5-10% de los casos de discapacidad visual a nivel mundial .¹ Asimismo, se estima que alrededor del 35% de los pacientes con uveítis presenta baja visión o ceguera legal,² generando un alto coste social y económico, debido principalmente a los gastos en salud y en bajas laborales.

Las uveítis se pueden clasificar atendiendo a diversos criterios, incluido localización anatómica o evolución en el tiempo. Además, se pueden clasificar según su etiología en traumáticas, infecciosas, inmunes, tumorales y síndromes mascarada¹. Algunas de las uveítis pueden, no obstante, exhibir características de más de una categoría y compartir procesos etiopatogénicos, como es el caso de las uveítis herpéticas que se producen por participación de dos mecanismos: infeccioso e inmune.

B. VIRUS HERPES

Los virus de la familia Herpesviridae están ampliamente diseminados en la mayoría de las especies animales, habiendo sido descritos alrededor de 100 variedades de las cuales 8 tienen importancia etiológica en humanos:

- Herpes Virus Simplex Tipo 1 (HSV-1)
- Herpes Virus Simplex Tipo 2 (HSV-2)
- Virus Varicela Zóster (VZV)
- Citomegalovirus (CMV)
- Virus Epstein-Bar (EBV)
- Virus herpes humanos tipo 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7 y HHV-8)

Los Herpesviridae comparten características morfológicas similares como su núcleo que contiene DNA de cadena doble rodeado de la cápside icosaédrica proteica del virus, el tegumento (material amorfo y enzimas virales), y la envoltura, la cual es derivada de la membrana nuclear de las células infectadas y que contiene glicoproteínas virales necesarias para la infección y receptores específicos que al reconocer sus pares objetivo en la célula huésped y fijarse a ellos producen la fusión de la envoltura viral y la membrana celular (adsorción). A continuación, se desencadena la introducción de la cápside nuclear al interior de la célula y la subsecuente cascada de producción de proteínas virales tempranas y tardías.¹ También comparten complejos procesos con gran número de enzimas que intervienen en el metabolismo de ácidos nucleicos, síntesis de ADN viral y ensamblaje de nuevas cápsides en el núcleo viral, la síntesis de proteínas y partículas virales en el citoplasma celular del huésped con su consiguiente destrucción, y su proceso de perpetuación genética.

Es compartida por todos los virus herpes la tendencia a establecer una “latencia” o periodo de silencio clínico formando moléculas circulares de ADN, con expresión de muy pocas proteínas y muy escasa replicación viral, y sobre la cual hay evidencia de algunos genes reguladores, que puede ser reactivado por una serie de estímulos diversos, que van más allá de la intención de este trabajo y sobre los cuales no se posee aún un claro entendimiento.¹. Después de ser reactivados los virus consiguen llegar a los tejidos diana de diversas maneras, por ejemplo, en el caso ocular es el mecanismo de transporte axonal el que lo lleva a cabo y posteriormente dependiendo de múltiples variables como el estado inmunológico del huésped, el tipo de virus herpes, etc., tendrá lugar el proceso patológico ocular.¹

C. ENTIDADES CLÍNICAS MÁS COMUNES

1. Iridociclitis y trabeculitis por HSV y VVZ

la inflamación del iris, cuerpo ciliar, malla trabecular y cámara anterior es una de las formas más frecuentes de afectación ocular por los virus herpes, y aunque hay gran cantidad de literatura al respecto, su patogénesis no está completamente entendida; aun así se conoce que la uveítis anterior inducida por virus es una combinación del efecto citopático directo producido en las células oculares por el virus y la respuesta inflamatoria derivada de ésta, que varía con cada tipo de virus y que en general induce la liberación de citoquinas y quimioquinas que provocan la migración de células del sistema inmune (neutrófilos, células NK, linfocitos T y B, etc.) que a su vez induce más producción de citoquinas y desencadenan citotoxicidad hacia las células infectadas, que dependiendo del virus, de la carga genética del huésped y de su estado inmune producirán en grado variable de intensidad y duración la enfermedad clínica.¹⁹

También se sabe que existe inflamación crónica en forma de prineuritis y perivasculitis con infiltrados de células plasmáticas y linfocitos y evidencia de necrosis isquémica tisular en especial con el VVZ, que podría ser la causa de fenómenos observados como la atrofia sectorial del iris, o la necrosis retiniana.¹ Clínicamente se puede presentar con o sin compromiso corneal, aunque el haber tenido previamente queratitis herpética supone una alta probabilidad de origen herpético en una uveítis. Se caracterizan por presentar

hiperemia, fotofobia, dolor y disminución de agudeza visual, y se pueden encontrar signos típicos e inflamación uveal anterior como son inyección ciliar, precipitados retroqueráticos finos o en “grasa de carnero” que usualmente toman una disposición en hemicórnea inferior en el llamado triángulo de Arlt, y diferentes grados de inflamación en cámara anterior que se cuantifica por medio de la clasificación del SUN Working Group.⁵

Cuando es causada por HSV puede haber una forma focal con iritis sectorial, sinequias posteriores y defectos focales en el epitelio pigmentario del iris (menos común) y la forma más frecuente que es difusa caracterizada por edema circunferencial del iris, reacción severa en cámara anterior con depósito de fibrina, sinequias posteriores severas, atrofia iridiana, trabeculitis con subsecuente elevación súbita de la presión intraocular (PIO) a veces asociado a descompensación corneal y glaucoma secundario (hasta en un 10%).⁶ A su vez la forma de presentación más frecuente del Herpes Zoster oftálmico (hasta 40%) es la iridociclitis usualmente durante la primera semana de la enfermedad, aunque puede presentarse meses e incluso años después de la enfermedad cutánea o sin un antecedente a lo que se denomina “*zoster sine herpete*”, y se caracteriza por vesículas cutáneas en la punta de la nariz (signo de Hutchinson) y signos y síntomas de inflamación uveal anterior descritos. El diagnóstico se realiza con base en el cuadro clínico típico que suele orientar hacia una causa viral sobre todo si hay historia de enfermedad cutánea o queratitis dendrítica previa aunque puede ser necesario profundizar en el estudio del paciente con tomas de muestra de humor acuoso para análisis de producción de anticuerpos frente a HSV, VZV, por medio de ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA), o para detección de material genético viral por técnicas de reacción en cadena de polimerasas (PCR), los cuales pueden servir de apoyo pero tienen importantes limitaciones en su especificidad y sensibilidad con reportes de resultados positivos en un 30-40%. El tratamiento se realiza usualmente con corticoesteroides tópicos a dosis altas y disminución progresiva asociado a ciclopléjicos tópicos⁷. El tratamiento antiviral tópico en general se ha reportado como inefectivo, aunque puede ser útil en algunos pacientes con afectación corneal (queratouveítis), siendo el tratamiento antiviral por vía sistémica con Aciclovir, Famciclovir o Valaciclovir el que se ha utilizado con mejores resultados gracias a que alcanzan una buena concentración farmacológica intraocular. El tratamiento más utilizado en la literatura es el aciclovir oral a dosis de 800 mg 5 veces al día, valaciclovir 1 gr 3 veces

al día o famciclovir 500 mg 3 veces al día por 7-10 días seguido por disminución gradual y suspensión dependiendo del cuadro clínico, aunque por la tendencia a la recidiva y cronicidad puede ser necesario tratamiento profiláctico a largo plazo como lo describe el *herpetic eye disease study*^{11,12}, para prevenir recurrencias en los 12 primeros meses utilizando aciclovir 800 mg día en uveítis por HSV y dos veces al día en uveítis por VVZ o valaciclovir 1 gr al día (VHS) o 1 gramo dos veces al día (VVZ).

Además de lo anterior en los casos que presentan cursos prolongados, o secuelas a largo plazo como son la elevación de la PIO secundaria, glaucoma secundario, cataratas o queratopatías crónicas es necesario implementar los tratamientos adecuados para cada caso como son la medicación anti glaucomatosa o en su caso los procedimientos quirúrgicos indicados, como la cirugía de catarata o de glaucoma y la queratoplastia.

2. Uveítis anterior por citomegalovirus

Aunque la principal manifestación de infección ocular por CMV es la retinitis, la cual ocurre principalmente en sujetos inmunocomprometidos, cada vez se le reconoce más importancia epidemiológica y clínica a la uveítis anterior hipertensiva (según reportes hasta un 28% de uveítis anteriores hipertensivas son causadas por CMV)^{8,20} y a la endotelitis corneal como formas de presentación más comunes en especial en las personas con sistema inmune no comprometido y después del advenimiento y expansión de la terapia antirretroviral altamente activa. Se cree que se debe a una recidiva local de una infección latente por CMV, ya que usualmente no se detecta viremia, y las muestras de tejidos suelen ser positivas para IgG pero no para IgM, y se han descrito diversos estímulos que pueden desencadenar la enfermedad a partir de una infección latente como por ejemplo: inmunosupresión, tratamiento corticoideo tópico o sistémico, ciclosporina A tópica, uso de análogos tópicos de prostaglandinas para el tratamiento del glaucoma o después de una cirugía ocular.²¹ Epidemiológicamente la mayoría de los reportes son de poblaciones asiáticas con predominancia el sexo masculino donde la seroprevalencia se ha reportado mayor (61,9%-98,6%) que en las series de países occidentales (41,9%-57%) fenómeno para el cual aún no se encuentra explicación, pero se piensa que puede ser causado por diferentes susceptibilidades genéticas y genotipos virales. Recientemente se han reconocido diferentes cuadros clínicos asociados al CMV como lo son la iridociclitis autolimitada con

atrofia iridiana, la uveítis anterior recurrente hipertensiva consistente con el síndrome de Posner-Schlossman (PSS) o la uveítis crónica anterior con características de Iridociclitis de Fuchs.

3. Uveítis posterior: Necrosis Retiniana Aguda (NRA)

Descrita por Uriyama y colaboradores en 1971, la NRA es una uveítis poco común pero generalmente más severa que las anteriores acusada por virus herpes tanto en inmunocompetentes como en inmunosuprimidos, afectando cualquier rango de edad y sexo, con una incidencia anual aproximada de 0,5-0,6 casos por millón. Se puede definir y describir esta entidad con base en las siguientes características: 1 foco o más de necrosis retiniana (aunque se puede presentar de forma no necrotizante) periférica con bordes difusos, progresión rápida en ausencia de tratamiento antiviral, diseminación con patrón circunferencial, evidencia de vasculopatía oclusiva con compromiso arterial y reacción inflamatoria prominente en vítreo y/o en cámara anterior. Se ha comprobado consistentemente la causa herpética en la enfermedad siendo la causa más común el VVZ, seguido por el HSV 1 y 2. También se ha encontrado relación con CMV y EBV. Epidemiológicamente presenta 2 picos de mayor incidencia por edad: el primero suele ser sobre los 20 años (relacionado más comúnmente con HVS 2) y un segundo pico a los 50 años (relacionado más frecuentemente con VVZ y HSV1). Clínicamente se presenta como disminución de agudeza visual aguda unilateral, fotofobia, miodesopsias y dolor en algunos casos, la reacción en cámara anterior puede ser mínima al principio pero también puede aparecer inflamación severa con edema corneal, PR, sinequias y elevación de la PIO, junto con reacción vítrea inflamatoria y desarrollando en el curso de una o dos semanas la triada de arteriolitis oclusiva, vitritis y retinitis periférica (generalmente multifocal), lo cual sin tratamiento suele progresar de manera centrípeta a necrosis retiniana completa que puede afectar varios cuadrantes o la totalidad de la retina periférica. Lo anterior predispone a complicaciones oculares graves como desgarros retinianos, proliferación vítreo-retiniana (PVR) y desprendimientos de retina que pueden ocurrir hasta en el 75% de los casos. Puede verse también neuropatía óptica y se ha descrito compromiso del ojo adelfo en un 35% de los casos semanas e incluso años después de la presentación inicial.¹³

El diagnóstico se basa en las características del cuadro clínico y puede ser corroborado con la demostración de anticuerpos intraoculares contra el DNA viral por PCR, coeficiente de Goldmann-Witmer, etc., especialmente útiles en casos de presentaciones atípicas o de diagnóstico incierto. Se debe realizar diagnóstico diferencial con otras formas de retinitis herpética como la necrosis retinal progresiva externa (PORN por sus siglas en inglés), retinitis por CMV, toxoplasma, sífilis, linfoma, leucemia y vasculitis retiniana autoinmune como la enfermedad de Behçet, etc. El tratamiento de la NRA es de vital importancia debido a su agresividad y rapidez en el curso clínico; la pauta clínica con aciclovir endovenoso a dosis de 10 mg/kg cada 8 horas por 7-14 días seguido por aciclovir oral 800 mg 5 veces al día por 3 meses adicionales que se ha demostrado que disminuye el riesgo de compromiso contralateral y de DR. Alternativas a este tratamiento oral de mantenimiento son: valaciclovir (1.000-3.000 mg /24h), famciclovir (250-1.500 mg cada 8-24h) o valganciclovir (450-900 mg cada 12 h). Se reporta también el tratamiento intravítreo como suplemento al endovenoso con ganciclovir (200-2000 mg por 0,1 mL), foscarnet (1,2-2,4 mg por 0,1 mL) o ambos en casos más severos. El tratamiento combinado con corticoides es controvertido por la falta de estudios con suficiente evidencia, aunque se observa mejoría del componente inflamatorio introduciéndolos 24-48 horas después de iniciado el antiviral.

10,13,14

4. Uveitis posterior: necrosis retiniana externa progresiva (PORN, por sus siglas en inglés)

Es una forma diferenciada de necrosis retinal herpética descrita en 1990 por Forster et al., que ocurre más frecuentemente en pacientes con estados avanzados de SIDA por HIV (con recuentos de linfocitos T CD4+ <50 células por mm cúbico) o en otros estados de inmunosupresión severa. La causa más frecuente de PORN es el VVZ y como en la NRA aparecen zonas de blanqueamiento que progresan y coalescen rápidamente afectando el polo posterior mucho más frecuentemente que en la NRA, presentando mínima reacción inflamatoria en vítreo y la vasculatura no se afecta tanto al menos inicialmente. También se presenta compromiso bilateral más comúnmente (70%), muchos casos tienen además antecedente de HZV cutáneo (67%). El tratamiento solamente con terapia antiviral endovenosa ha sido poco efectivo; en algunos reportes se combina el aciclovir con ganciclovir o foscarnet, otros combinan ganciclovir con foscarnet, otros parecen mostrar un

mejor resultado con ganciclovir sistémico con foscarnet intravítreo, sin embargo los estudios son limitados por la rareza de la entidad y los resultados visuales a largo plazo varían desde muy pobres hasta buenos, dependiendo de la respuesta principalmente a la inmunodeficiencia de base, requiriendo, en algunos casos terapia antiviral supresora a largo plazo.^{13,14}

D. DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

De acuerdo con lo que dicen Fahriye Groen-Hakan et al. en su artículo de 2017: *Challenges of Diagnosing Viral Anterior Uveitis*, el diagnóstico etiológico de las uveítis anteriores ha experimentado un cambio mayor desde el advenimiento de técnicas de análisis como la PCR o técnicas para diagnóstico con volúmenes pequeños como el coeficiente de Goldmann-Witmer que han permitido identificar un número importante de patologías que se consideraban idiopáticas, y que plantean la pregunta de que probablemente las causas virales en uveítis anterior son subdiagnosticadas.⁴

Teniendo en cuenta lo anterior, hay que remarcar que el diagnóstico continúa siendo predominantemente clínico, cobrando especial importancia una anamnesis detallada, una investigación exhaustiva de los antecedentes personales, un examen físico (oftalmológico y general) concienzudo permitiendo al clínico la categorización de cada paciente en particular para una correcta orientación diagnóstica. Una vez orientado el diagnóstico hacia una causa viral por las características clínicas particulares antes descritas y descartadas otras causas comunes de uveítis anterior con pruebas serológicas (p. ej. VDR), inmunológicas (p. ej. HLA-B27, QuantiFERON, etc.), sistémicas como la prueba de tuberculina cutánea, radiografía de tórax, etc., resulta útil utilizar test confirmatorios recalando que no tienen un desempeño perfecto, su disponibilidad es limitada a ciertos laboratorios, su costo puede resultar elevado, y existe aún discrepancia en el peso y poder que en la práctica clínica pueden aportar dichos test.

Con respecto a la utilidad de la PCR en el diagnóstico de uveítis en pacientes con uveítis con sospecha de etiología infecciosa, se ha reportado una positividad global de 41,2% (22 de 53 pacientes) en los que se detectó presencia de DNA patógeno en muestra de humor acuoso; de los pacientes con uveítis anterior un 55% fueron positivos para virus Herpes, y hubo un cambio de estrategia terapéutica en un 38% de todos los pacientes con uveítis de cualquier

localización, con respuesta favorable según lo reportado.⁷ Cabe mencionar que hay otras pruebas como las serológicas con las que se puede medir la presencia de anticuerpos contra diferentes virus, cuya utilidad a lo sumo destaca por su valor predictivo negativo, en el mejor de los casos, y que dependen en gran medida de la seroprevalencia en una población determinada, por lo que sus resultados deben ser interpretados con cautela y deben estar siempre orientados por la sospecha clínica.⁵

Al revisar la literatura al respecto destaca la variedad de artículos e información publicada en los últimos años sobre el tratamiento de las uveítis virales constatándose un número importante de aproximaciones terapéuticas dependiendo como se ha explicado de las distintas presentaciones clínicas y que pueden ser divididas en terapias antivirales, terapias antiinflamatorias y terapias para tratar las complicaciones que pueden ocurrir durante el curso natural de la enfermedad. El tratamiento antiviral en términos generales es virostático, es decir, que detiene la replicación viral sin ser posible la eliminación del ADN viral del organismo, haciendo más lento el curso clínico, pero no logrando la curación, por lo que las recurrencias a través de los años deben de ser esperables, sospechadas y tratadas con prontitud.⁹ La terapia sistémica antiviral se implementa con el ánimo de alcanzar concentraciones farmacológicas suficientes intraoculares que permitan prevenir el desarrollo de secuelas importantes en la medida de lo posible. El uso de valaciclovir o famciclovir por vía oral presenta un perfil farmacológico más predecible que el aciclovir, y ambos tienen una biodisponibilidad más elevada que el aciclovir la cual, a pesar de que son profármacos que requieren fosforilación mediante la timidina-cinasa viral para convertirse en aciclovir y penciclovir respectivamente, logran concentraciones similares por vía oral al aciclovir venoso y permiten una posología más cómoda, pero a un costo en ocasiones mucho mayor.⁹

La recomendación es iniciar el tratamiento sistémico lo más pronto posible, después de la obtención de muestra de tejido intraocular a través de paracentesis (de estar disponible), o con una alta sospecha clínica para controlar lo antes posible la replicación viral y aplicar un régimen de tratamiento específico para cada cuadro clínico. También ha de tenerse en cuenta que el daño tisular es causado en mayor medida por la reacción inflamatoria que por el efecto del virus mismo en los tejidos oculares, por lo tanto la terapia antiviral debe de ir acompañada de terapia antiinflamatoria con la potencia y penetrancia suficiente para

tratar la inflamación asociada,⁹ siendo a menudo necesario un esquema de antivirales y corticosteroides tópicos, siendo complementados dependiendo del caso con ciclopléjicos (por ejemplo: ciclopentolato) e hipotensores oculares. También es importante la vía de administración del tratamiento la cual guarda relación con la puerta de entrada del virus al ojo, siendo en el caso de VHS y VVZ presumiblemente neurotáctica, por lo tanto, requiriendo medicación sistémica, y en el caso del CMV vía hematógena, por lo que podría en algunos casos ser suficiente el tratamiento tópico. Basados en los datos obtenidos en el *Herpetic Eye Disease Study*, Souska Sandi et al. publican una tabla resumiendo los regímenes de tratamiento sistémico para patología ocular causada por VHS, VVZ y CMV en un paciente con un peso promedio de 75 Kg, con hemograma normal y función renal normal, y describen además el régimen para el famciclovir (similar al valaciclovir: 500 mg. Vía oral cada 12 horas, o cada 8 horas en casos severos) por no estar contenido en dicho estudio.^{11,12}

Las uveítis herpéticas son el resultado de infecciones crónicas hasta el momento incurables por lo que la expectativa de recurrencias es la norma. Múltiples estudios han intentado arrojar luz sobre la utilidad del tratamiento profiláctico para disminuir la frecuencia de las recurrencias siendo también un tema controversial sobre el cual no hay una verdad conclusiva. Se sabe que en las queratitis por VHS un curso profiláctico con antivirales a bajas dosis por un mínimo de 3 meses y hasta 12 meses disminuye las recidivas y se extrapolan estas conclusiones a las uveítis herpéticas anteriores donde parece haber el mismo efecto, aunque en algunos casos hay recurrencia a pesar del tratamiento profiláctico. Lo anterior es un poco más claro para la mayoría de las uveítis virales anteriores que son causadas principalmente por VHS y CMV que tienen mayor tasa de recurrencia, y para la uveítis por VVZ que tiene menor tasa de recurrencia pero puede producir con mayor frecuencia queratitis estromales crónicas; además en el caso el CMV se sabe que se puede disminuir la intensidad y la frecuencia de recidivas si se realiza tratamiento de la enfermedad activa con ganciclovir tópico y se especula que también puede funcionar como tratamiento profiláctico en esta vía de aplicación. La duración e intensidad del tratamiento profiláctico es controversial habiendo reportes que hablan de la necesidad de mantenerlo de manera indefinida a dosis bajas junto con tratamiento corticoideo tópico también a dosis mínimas.^{9,11}

3. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

A. JUSTIFICACIÓN

Las uveítis y en el caso de este trabajo, las herpéticas, son un grupo heterogéneo de enfermedades poco frecuentes, pero con alto impacto en la salud y calidad de vida en las personas que las padecen quienes usualmente encuentran en edades laboralmente activas, lo cual conlleva un elevado costo sociosanitario para la sociedad. A menudo además representa el ser tratados crónicamente con medicamentos, procedimientos, etc., asociado a múltiples consultas con una demora importante hasta obtener un diagnóstico acertado con el aumento en la probabilidad de desarrollar comorbilidades y secuelas que esto representa.

La importancia por tanto del estudio y conocimiento de este grupo particular de uveítis resulta mayúscula porque describir el tipo de población a la que afecta, conocer sus patrones clínicos y su comportamiento en relación con el tipo de tratamiento que reciban estos pacientes, lo cual a su vez puede ser tomado como retroalimentación para el profesional clínico, para mejorar la atención médica brindada, individualizar los tratamientos de acuerdo al patrón clínico y epidemiológico y ofrecer un mejor pronóstico para el enfermo.

B. HIPÓTESIS

Es posible describir las características epidemiológicas y clínicas de un grupo de pacientes de las unidades de inmunología ocular del IOBA y del HCV. Para trabajos futuros se puede utilizar esta información para elaborar protocolos diagnósticos y terapéuticos.

C. OBJETIVOS

El **objetivo general** del presente estudio ha sido el describir epidemiológicamente un grupo de pacientes con diagnóstico de uveítis herpéticas en la unidad de inmunología ocular del IOBA y del HCUV, y describir su presentación clínica.

Los **objetivos específicos** fueron:

- Revisar las historias clínicas de aquellos pacientes con diagnóstico clínico o de laboratorio de uveítis herpética durante la estancia en consulta externa de inmunología ocular en el marco del máster en subespecialidades oftalmológicas en el periodo comprendido entre diciembre de 2018 y abril de 2019.
- Realizar una descripción epidemiológica básica de la muestra de pacientes obtenidos por medio de la revisión de historias clínicas.
- Describir las formas de presentación clínica encontradas con más frecuencia.
- Describir los tratamientos tanto tópicos como sistémicos y su asociación con cada presentación clínica.

4. METODOLOGIA

A. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y por la comisión de investigación del IOBA (Anexo I).

Se llevó a cabo siguiendo las normas de Buena Práctica Clínica, la Declaración de Helsinki sobre estudios clínicos y lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE núm. 298, de 14-12-1999, pp. 43088-43099).

B. DISEÑO DEL ESTUDIO Y PACIENTES

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional. Se basa en la revisión de historias clínicas de pacientes atendidos en las unidades de inmunología ocular del IOBA y del HCUV en el período comprendido entre diciembre de 2018 y abril de 2019.

Criterios de inclusión: hombres o mujeres de cualquier edad con diagnóstico presuntivo o confirmado de uveítis o queratouveítis producida por virus de la familia herpes basados en criterios clínicos, epidemiológicos y/o de laboratorio.

Criterios de exclusión: pacientes con diagnóstico de uveítis de cualquier causa diferente a la herpética y pacientes con una única visita sin seguimiento posterior.

C. HISTORIAS CLÍNICAS

La información pertenece a historias clínicas depositadas en el archivo clínico del IOBA y del HCUV de pacientes visitados en las unidades de inmunología ocular de dichos centros.

D. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN CLÍNICA

Se reunió la información de las historias clínicas de pacientes previamente identificados en consulta externa por medio de un cuaderno de recogida de datos (ver anexo), y se tomaron en cuenta las siguientes variables epidemiológicas y clínicas: sexo, edad fecha de la primera visita, lateralidad, agudeza visual (decimal), PIO, diagnóstico clínico, si existe toma de muestra de humor acuoso o vítreo y resultado si está reportado, cuantificación de inflamación en cámara anterior, cuantificación de inflamación en vítreo, presencia o no de compromiso corneal, tratamiento tópico y tratamiento sistémico.

Se consignaron los datos descritos en la primera consulta de inmunología ocular y posteriormente se revisó su evolución en el tiempo en 6 visitas posteriores consignando como última visita la anterior a enero de 2019.

E. ALMACENAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACION

Para el almacenamiento de la información se utilizó una hoja de cálculo de Microsoft Excel y para el análisis estadístico se utilizó la herramienta informática SPSS Statics 24 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp). Se realizó un análisis descriptivo de las variables (cualitativas, cuantitativas y ordinales) y se realizaron análisis cruzados, generando tablas y gráficos de determinadas variables.

5. RESULTADOS

A. DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA DE LA MUESTRA

En el presente trabajo se incluyeron datos de 32 ojos pertenecientes a 28 pacientes, con una edad media de $59,03 \pm 18,23$ (rango 14-84) años de los cuales el 65,6% fueron de mujeres (n: 21) y el 34,4 % varones (n: 11).

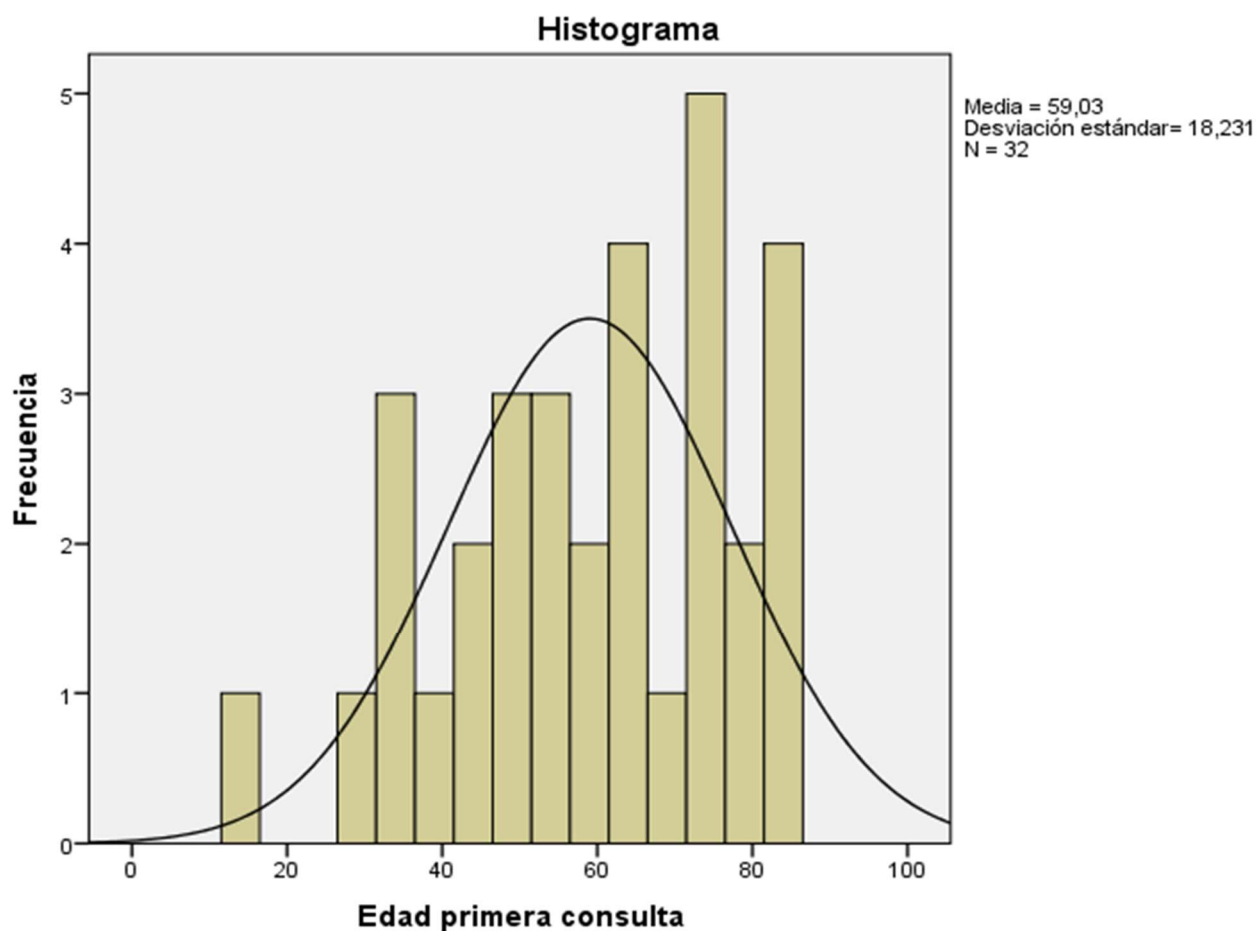


Figura 1. Histograma de frecuencia-edad

Sexo				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Femenino	21	65,6	65,6	65,6
Masculino	11	34,4	34,4	100,0
Total	32	100,0	100,0	

Tabla 1. Distribución de porcentaje por sexo

B. RESULTADOS DE LAS VARIABLES CLÍNICAS

El diagnóstico más frecuentemente encontrado fue el de uveítis anterior herpética con 16 casos (50%), seguido de queratouveítis herpética con 6 casos (18,8%), necrosis

retiniana aguda con 3 casos (9,4%), esclerouveítis herpética con 3 casos (9,4%), síndrome de Possner-Schlossman con 2 casos (6,3%), y probable uveítis anterior herpética con 2 casos (6,3%).

Diagnóstico			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
uveítis anterior herpética	16	50,0	50,0
Necrosis retiniana aguda	3	9,4	59,4
Queratouveítis herpética	6	18,8	78,1
Esclerouveítis herpética	3	9,4	87,5
SPS	2	6,3	93,8
Probable uveítis anterior herpética	2	6,3	100,0
Total	32	100,0	

Tabla 2. Frecuencia de diagnósticos

De los ojos incluidos el 34,4% ojos derechos, el 46,9% eran izquierdos y el 18,8% eran pacientes con ambos ojos comprometidos. Se analizó también si tenían diagnóstico con toma de muestra de líquido intraocular y análisis con PCR y se encontraron solo 4 ojos con resultado reportado en la historia clínica (12,5%), de los cuales 2 tienen resultado positivo y 2 resultado negativo (6,3% respectivamente). Con respecto a los valores de presión intraocular se encontró que 24 de los 32 ojos tenían entre 11-20 mm Hg (75%), 2 ojos tenían 10 o menos mm Hg (6%) y 6 ojos tenían 21 o más mm Hg (18,8%). La

inflamación en cámara anterior reportada con base en la clasificación del *SUN Working Group* y se encontró el 46,9% de ojos sin inflamación en el momento de la consulta (n: 15), 21,9% con 0,5+ (n: 7), 18,8% con 1+ (n: 6) y 12,5% con 2+ (n: 4); no se encontraron ojos con inflamación en cámara anterior de más de 2+. Con respecto a inflamación vítreo anterior la mayoría (29 ojos, 90,6%) no reportaba ninguna inflamación, 2 ojos (6,25%) con 2+ de inflamación y 1 ojo (3,12%) con 0.5+. La agudeza visual observada en la muestra fue la siguiente: en el momento de la observación el 15,6% (n: 5) tenían una AV de 0,05-0,2 (en escala decimal), 15,6% (n: 5) de 0,25-0,5, el 43,8% (n: 14) tenían AV de 0,55-0,8 y el 25% tenía AV superiores a 0,8; no se encontraron AV reportadas menores de 0,05 en el momento de la observación.

Agudeza visual					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	0.05 - 0.2	5	15,6	15,6	15,6
	0.25 - 0.5	5	15,6	15,6	31,3
	0.51 - 0.8	14	43,8	43,8	75,0
	0.81 - superior	8	25,0	25,0	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Tabla 3. Agudeza visual por tramos (en escala decimal)

Fue tomada en cuenta la presencia de compromiso corneal en la primera visita encontrándose precipitados retroqueráticos finos en un 40,6% de los ojos (n: 13), precipitados granulomatosos en el 6,3% (n: 2), ausencia de precipitados en el 34,4% (n: 11), leucomas corneales significativos en un 12,5% (n: 4) y presencia de queratitis en forma de úlcera en un 6,3% (n:2) (ver figura 2)

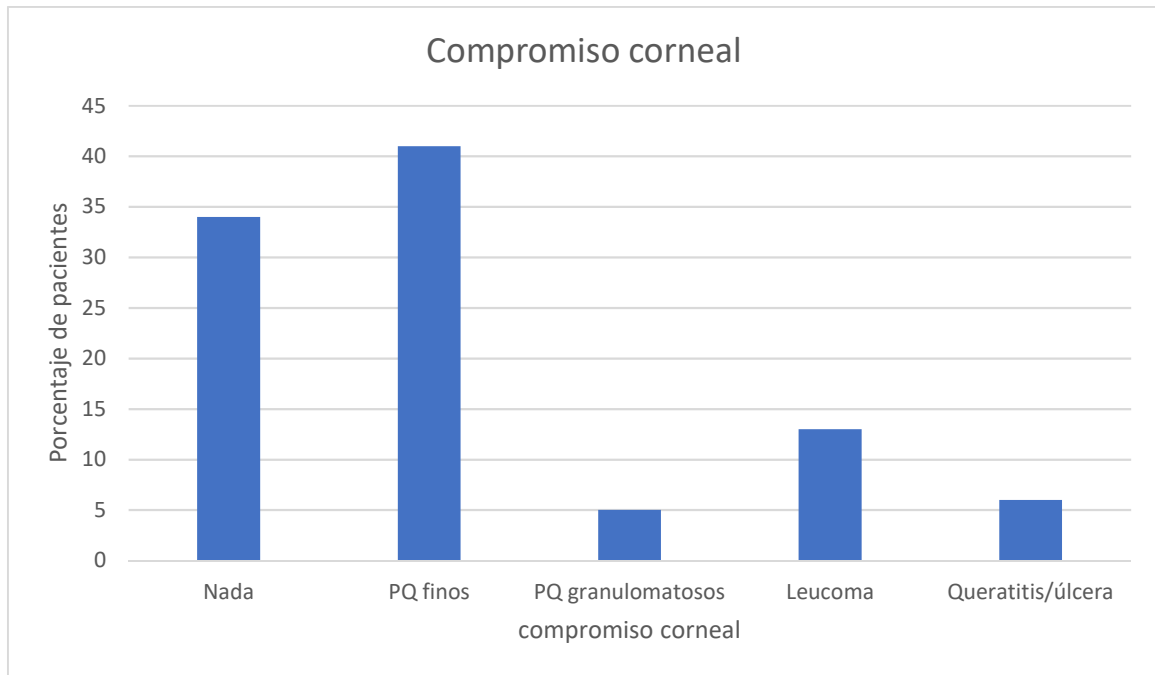


Figura 2. Tipos de compromiso corneal

Con respecto al tratamiento recibido en el momento de las consultas se categorizó en 2 grupos, los que recibían tratamiento tópico y los que recibían tratamiento sistémico oral, pudiéndose encontrar un mismo paciente recibiendo los dos tratamientos simultáneamente. Con respecto a los tratamientos tópicos, el 28,1% (n: 9) recibía dexametasona tópica en gotas 3 o menos veces al día, determinándose como pauta “de mantenimiento”, el 15,6% (n: 5) recibía dexametasona en pauta “aguda”, es decir, 5 o más veces al día o los que estaba con pauta corticoidea descendente pero que aún no estaban en “mantenimiento”, además un 6,3% (n: 2) recibía prednisolona en gotas en pauta “de mantenimiento”, el 9,4% (n: 3) recibía tratamiento antiglaucomatoso y otro 9,4% recibía tratamiento antiglaucomatoso mas corticoide tópico.

Tratamiento tópico				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ninguno	6	18,8	18,8	18,8
Dexametasona 4 o +/día	5	15,6	15,6	34,4
Dexametasona 3 o -/día	9	28,1	28,1	62,5
Prednisolona	2	6,3	6,3	68,8
Tto. Antiglaucomatoso	3	9,4	9,4	78,1
Corticoide + antiglaucomatoso	3	9,4	9,4	87,5
Corticoide + ciclopléjicos	4	12,5	12,5	100,0
Total	32	100,0	100,0	

Tabla 4. Pautas de tratamiento topicas asociadas a diferentes diagnósticos

Se realizaron además una serie de análisis estadísticos de variables cruzadas obteniéndose por ejemplo información sobre la edad de los pacientes en relación con el diagnóstico clínico. Así se observa que los casos más numerosos, es decir un 62,5%, son pacientes mayores de 53 años, y por frecuencia de diagnóstico se observan en este grupo 10 casos de uveítis anterior herpética y 1 de probable uveítis anterior herpética, sumando un 34,37%, también son más frecuentes en mayores de 53 años los casos de queratouveítis herpética encontrándose 4 casos (12.5%) y 1 caso en menores de 53 años, 2 caso de necrosis retiniana aguda (1 con 14 años y 2 de 74 años), 2 casos de esclerouveítis herpética (43 y 60 años) y 2 casos de SPS (43 y 61 años). En la figura 4 se puede observar gráficamente.

Se analizaron también el tipo de tratamiento relacionado con el diagnóstico clínico encontrándose mayor porcentaje de pacientes con tratamiento corticoideo “de mantenimiento” (25%), la mayoría de los cuales fueron uveítis anteriores herpéticas y 18,75% no recibían ningún tratamiento tópico. Se encuentran 6 casos que reciben tratamiento tópico antiglaucomatoso o combinado con corticoides (3 y 3 casos respectivamente) y en el momento de la visita se encontraron 5 casos con tratamiento agudo (15,62%) (ver figura 4). Con respecto a tratamientos sistémicos orales se observa que un 59,37% (n: 19) recibían tratamiento con famciclovir ya fuese 500 mg cada 12

horas (n: 7) con diagnóstico de UAH y queratouveítis herpética; cada 8 horas (n: 5) siendo también casos de uveítis UAH y queratouveítis, y cada 24 horas (n: 4). Un 12,5% (n: 4) recibían tratamiento con aciclovir oral en dosis de “mantenimiento” (800mg cada 24 horas) correspondiendo a casos de UAH (n: 3) y esclerouveítis. Hubo también un 15,62% no recibían tratamiento oral (UAH n: 1, queratouveítis herpética n: 2 y esclerouveítis herpética n: 2 y 1 caso de SPS que recibía famciclovir 500 mg cada 24 horas. Fueron 6 los casos (18,75%) que no recibían ningún tratamiento sistémico.

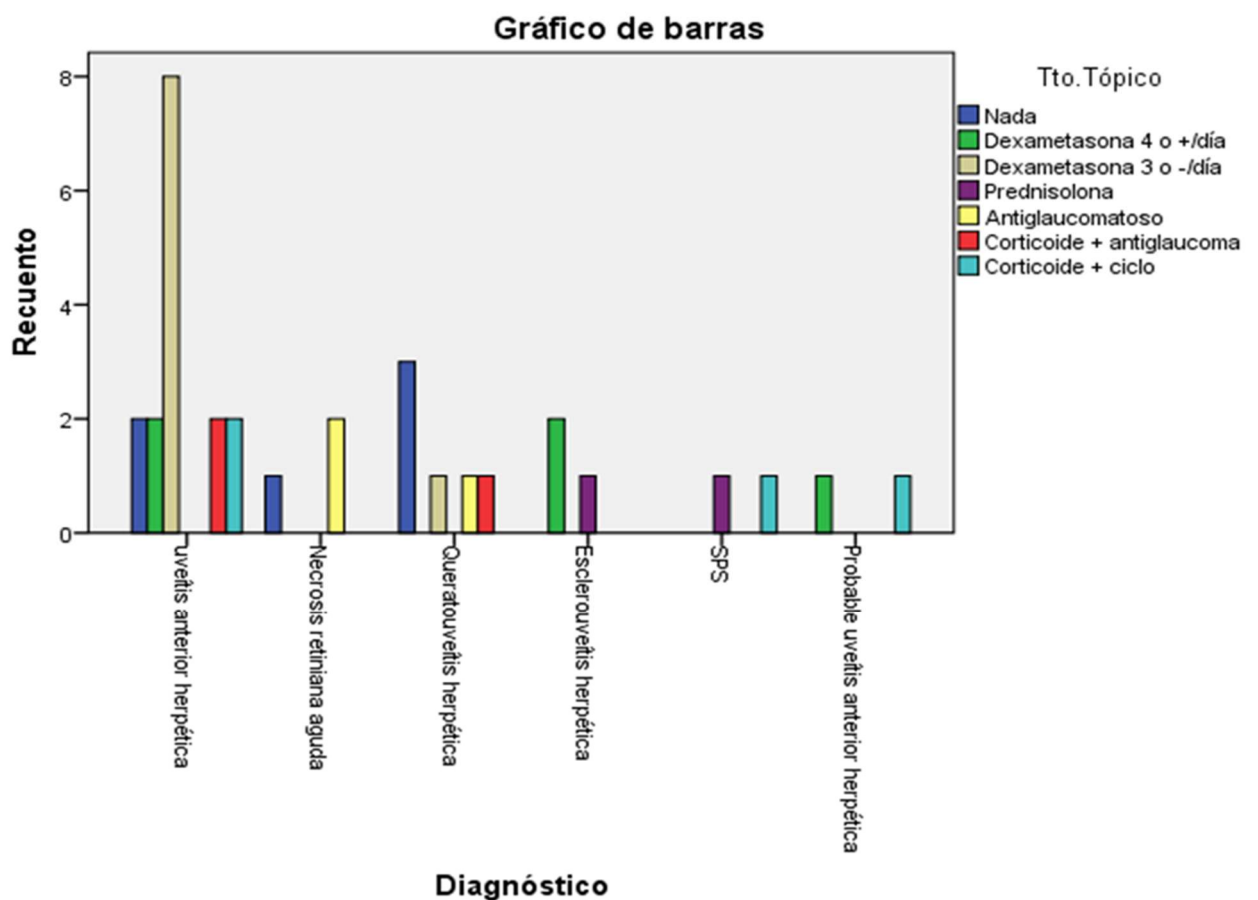


Figura 3. Tratamiento tópicamente asociado a diferentes diagnósticos

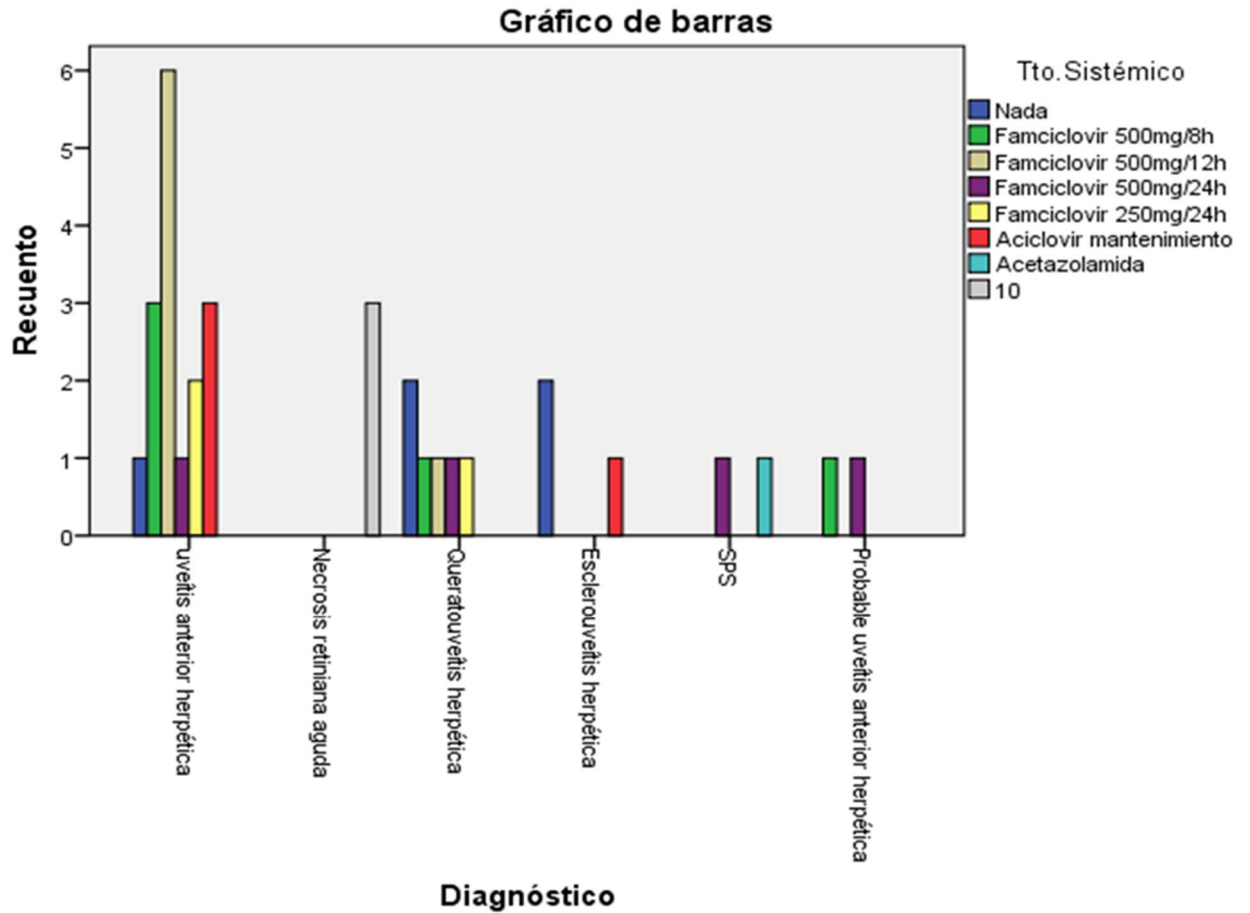


Figura 4. Tratamientos sistémicos asociados a diferentes diagnósticos.

6. DISCUSIÓN

El impacto de la enfermedad ocular en el paciente es enorme y compromete sus habilidades básicas, aquellas que constituyen su interacción con lo que lo rodea. Las uveítis y especialmente las que pueden perpetuarse crónicamente constituyen una carga importante para el enfermo, para el sistema sanitario y para los que lo rodean en términos económicos, laborales, de independencia o dependencia, etc.

En este grupo de pacientes se observa que el grupo de edad más frecuentemente afectado pertenece aquellos mayores de 55 años (edad media de $59,03 \pm 18,23$ rango 14-84) lo cual concuerda con descripciones epidemiológicas publicadas en el mundo

desarrollado,^{1,2,13,14} resaltando el potencial impacto de estas enfermedades al centrarse en un porcentaje de la población de edad media por una parte activa laboralmente y por otra parte comenzando en algunos casos la edad de jubilación con implicaciones importantes a nivel socioeconómico.

En este caso la mayoría de los pacientes pertenece al sexo femenino (65.4%) que, aunque se encuentran similitudes con otros reportes, generalmente la preponderancia del sexo es menor^{1,2,13,14} y se encontró una clara tendencia a la afectación monocular (87%) lo cual también está en concordancia con lo reportado en la literatura, aunque artículos como los de Wensing en 2011 y Miserocci en 2014 reportan unilateralidad mayor al 95%.^{17,18}

Antes de la introducción de la PCR como método diagnóstico de las uveítis inducidas por virus no había manera de confirmar que dicha inflamación estuviese asociada a la familia herpesviridae y no había apenas reportes de uveítis herpética excepto los asociados a queratitis herpéticas donde la queratitis era el factor determinante. Después de la introducción de las técnicas de diagnóstico por detección de ADN viral en líquidos intraoculares se abrió la puerta a una mejoría tanto de las clasificaciones reportadas, como del diagnóstico y manejo de dichas enfermedades. Los estudios donde se reporta el estudio por PCR cada vez más frecuentes y probablemente lo serán más con el paso del tiempo y con la mejora del acceso a dichos procedimientos y laboratorios. En esta serie de pacientes se encontró reportado en la historia clínica solo cuatro casos de análisis de PCR por punción de cámara anterior (2 con resultado positivo y 2 con resultado negativo). Este hallazgo podría explicarse en parte por el largo periodo de diagnóstico y seguimiento de algunos de estos pacientes los cuales han sido tratados desde hace más de 15 años en la unidad de inmunología ocular con diagnóstico clínico presuntivo, mucho antes de contar con técnicas de análisis por PCR. Otra causa probable que representa una limitación de este trabajo es la ausencia de una historia clínica estandarizada.

En esta serie de pacientes el diagnóstico clínico más frecuente fue el de uveítis anterior herpética y queratouveítis herpética con un 50% y un 18% de los casos reportados, respectivamente. Merece la pena recalcar que lo indicado en las historias clínicas son los cuadros clínicos “sindrómicos” con las limitaciones anteriormente mencionadas.

Similares resultados han sido reportados en series europeas^{4,5} con rangos amplios de variabilidad entre los distintos tipos de cuadros clínicos encontrados, pero pueden considerarse consistentes. Resultados ligeramente diferentes, sin embargo, también han sido reportados en poblaciones asiáticas reportando mayor prevalencia uveítis asociadas a CMV, PSS, etc.,⁶ las cuales cuentan con un porcentaje de diagnóstico molecular más elevado, y que en esta serie de pacientes corresponden al 6,3% con 2 casos.

Desde el punto de vista visual cualquier patología que pueda comprometer la transparencia de los medios ópticos oculares y en especial la córnea tiene consigo una importante morbilidad. Se ha observado sin embargo en la literatura que en general los pacientes con enfermedad uveítica por herpes conservan agudezas visuales que les permiten un buen desempeño general, hasta etapas avanzadas de la enfermedad o condicionadas por la aparición de alguna de las varias de complicaciones que pueden estar relacionadas con la patología o con el tratamiento de la misma. Por ejemplo en trabajos como el de Yu-Ting Hsiao et al.¹⁵ en población asiática o en el de Neuman et al.¹⁴ se reportan agudezas visuales similares entre los pacientes con uveítis herpéticas de diferente etiología, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos y al igual que en esta serie de pacientes el porcentaje mayor conservan agudezas visuales por encima de 0,5 en nuestro caso (43%) y por encima de 0,8 un 25%; son pacientes que conservan una buena función visual por lo que es de cardinal importancia mantener hasta donde sea posible con un adecuado manejo ese *statu quo*. Otro elemento que cumple un rol preponderante tanto clínicamente en la presentación de la enfermedad herpética como determinante en la sospecha clínica es la presencia de elevación de la presión intraocular la cual se ha reportado repetidamente como presente en un porcentaje que excede el 50% acompañando los diferentes cuadros clínicos tanto agudos, como crónicos. La uveítis anterior hipertensiva tanto en su forma aguda, como aguda recurrente o crónica, como ha sido denominada, se asocia en la literatura a múltiples causas, siendo unas de las más frecuentes: herpes virus, toxoplasmosis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, inflamación idiopática, etc.,¹⁹ para la cual se han propuesto explicaciones como trabeculitis, mecanismo de bloqueo pupilar debido a sinequias posteriores, obstrucción mecánica de la malla

trabecular por células inflamatorias, secundario a tratamiento esteroideo o en casos crónicos, sinequias anteriores periféricas. En este trabajo pudimos observar que el 75% de los casos presentaban valores de PIO entre 11 y 20 mmHg. Lo cual es más alto de lo encontrado en otros reportes de la literatura, pero hay que considerar la limitación del tamaño muestral que es limitado, y la ausencia de análisis prospectivos.

Otra característica cardinal es el grado de inflamación tanto en cámara anterior, como en cámara posterior del ojo, que constituyen la propia definición de uveítis, y que está presentes en diversos grados⁵, en varios reportes de poblaciones del mundo desarrollado.^{5,12,18,19} Utilizando la nomenclatura estandarizada², hemos encontrado que un 46,9% de ojos no tenían inflamación en el momento de la consulta (n: 15), 21,9% con 0,5+ (n: 7), 18,8% con 1+ (n: 6) y 12,5% con 2+ (n: 4), estando en consonancia con lo reportado en la literatura un amplio porcentaje de pacientes presentan bajo grado de inflamación o ninguna. Además, se observó una gran mayoría de casos sin inflamación en vítreo anterior y los pocos casos (3) con inflamación significativa correspondían a cuadros de necrosis retiniana aguda.

En el adecuado tratamiento de estas enfermedades se suelen utilizar una combinación de estrategias farmacológicas para el control agudo de la infección e inflamación, pero no es poco común el tener que emplearlas en múltiples ocasiones debido a recidivas, o mantener tratamientos crónicos para control y prevención de recaídas y para manejo de sus complicaciones. Fue observado en estos casos clínicos que un porcentaje elevado estaban con tratamiento corticoideo tópico a dosis altas y pauta decreciente y que correspondía con estados de inflamación activa y además se pudo comprobar que solamente el 15,62% de los casos (n: 5) no recibía ningún tratamiento sistémico ya sea a dosis agudas o de profilaxis resaltando que en consonancia con diversos reportes^{9,12,20}, los antivirales sistémicos son parte cardinal del mantenimiento de la estabilidad clínica de los pacientes muchas veces acompañándoles por muchos años.

A. LIMITACIONES

Este TFM presenta varias limitaciones. Para empezar, se trata de un trabajo con un tamaño de muestra bajo, debido a que las uveítis herpéticas son patologías con una baja incidencia en la población general. Por otro lado, no existe un sistema homogeneizado de historia clínica ni en formato de papel ni digital (por ejemplo,

JIMENA: Historia clínica electrónica en Atención Especializada, o MEDORACYL: historia clínica electrónica en atención primaria)²², ni tampoco de codificación diagnóstica como el CIE-10. Además, algunos datos clínicos no están consignados en las consultas subsecuentes o son ininteligibles, por lo que no ha sido posible considerar correctamente variables como, por ejemplo, las complicaciones.

B. PERSPECTIVAS FUTURAS

Sería muy interesante plantear un estudio prospectivo para definir de forma más rigurosa las formas clínicas, las complicaciones, la metodología diagnóstica las posibilidades terapéuticas y el pronóstico. Aprovechando la circunstancia para implementar formatos de historia clínica más operativos como por ejemplo el sistema JIMENA.

7. CONCLUSIONES

Las uveítis herpéticas son un problema importante de morbilidad oftalmológica en todos los grupos etarios con predominio de adultos en edad media, lo cual corresponde cada vez más, debido a la mejoría en la expectativa de vida y salud de la población, a personas laboral, social y físicamente activas impactando socioeconómicamente a la sociedad que les rodea. Ha sido posible en este breve trabajo describir y por lo tanto conocer el comportamiento clínico de algunos de los pacientes que son controlados en 2 unidades especializadas en uveítis en centros clínicos de referencia en Castilla y León, observando datos similares a otras series de pacientes europeos. El pronóstico ocular en general es bueno en estos pacientes, convirtiéndose para esto en indispensable un control estricto oftalmológico que pueda detectar y tratar estas patologías, que permita el acceso a técnicas avanzadas de diagnóstico y que proporcione opciones de tratamiento que en ocasiones se convierten en crónicas.

Es por lo tanto importante tener una base de información sobre los pacientes con uveitis herpéticas en un contexto local, que permita su comparación con contextos más amplios nacionales o internacionales, su ampliación si se requiere por medio de trabajos subsecuentes y que permita al equipo involucrado en su cuidado conocer el comportamiento de estos pacientes, para detectar posibles fallos y planificar acciones

para su corrección y continuar implementando tratamientos racionales con base científica, en beneficio de los que las padecen y de la sociedad a su alrededor.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Foster CS, Vitale A. 2012. *Diagnosis and Treatment of Uveitis* Second Edition. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, India
2. Díaz-Valle, D., Méndez, R., Arriola, P., Cuiña, R., & Ariño, M. (2008). Enfermedades sistémicas no infecciosas y uveítis. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 31 (Supl.3),97http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113766272008000600009&lng=es&tlng=es.
3. Cuiña R., Méndez R., Benítez del Castillo J.M., Gegúndez Fernández J. A., Díaz Valle D. Recuerdo anatómico. En: Díaz Llopis M., Calonge M., Sainz de la Maza M.T., Benítez Del Castillo J.M., Gallego Pinazo R., Fernando Arévalo J. *Uveítis y escleritis: diagnóstico y tratamiento*. Ed. Sociedad Española de Oftalmología. Madrid. 2014.
4. Fahriye Groen-Hakan, Kalpana Babu, Ilknur Tugal-Tutkun, Kessara Pathanapithoon, Joke H. de Boer, Justine R. Smith, Jolanda D.F. de Groot-Mijnes & Aniki Rothova (2017): Challenges of Diagnosing Viral Anterior Uveitis, *Ocular Immunology and Inflammation*, DOI:10.1080/09273948.2017.1353105.
5. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop *American Journal of Ophthalmology*, Volume 140, Issue 3, 509 - 516
6. Ilknur Tugal-Tutkun, Berna Ötügen-Yasar, Emre Altinkurt. Clinical features and prognosis of herpetic anterior uveitis: a retrospective study of 111 cases. *Int Ophthalmology* (2010) 30:559–565 DOI 10.1007/s10792-010-9394-8.
7. Chronopoulos A., Roquelaure D., Souteyrand G., Seebach J., Aqueous humor polymerase chain reaction in uveitis – utility and safety. *BMC Ophthalmology* (2016) 16:189 DOI 10.1186/s12886-016-0369-z.
8. Park SW, Yu HG. Association of cytomegalovirus with idiopathic chronic anterior uveitis with ocular hypertension in Korean patients. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2013; 21:192–196.

9. Souska Zandi, Bahram Bodaghi & Justus G. Garweg (2018): Review for Disease of the Year: Treatment of Viral Anterior Uveitis: A Perspective, *Ocular Immunology and Inflammation*, DOI: 10.1080/09273948.2018.1498109.
10. Atherton SS, Pesicka GA, Streilein JW. Retinitis and deviant immune responses following intravitreal inoculation of HSV-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987; 28:859–866.
11. Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med*. 1998; 339:300–306.
12. Herpetic Eye Disease Study Wilhelmus, Kirk R. et al. *Ophthalmology*, Volume 101, Issue 12, 1883 – 1896
13. Scott D. Schoenberger, Stephen J. Kim, Jennifer E. Thorne, MD, Prithvi Mruthyunjaya, Steven Yeh, Sophie J. Bakri, Justis P. Ehlers. Diagnosis and Treatment of Acute Retinal Necrosis. *Ophthalmology* 2017; 124:382-392. 2017 by the American Academy of Ophthalmology. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.11.007>
14. Muthiah MN, Michaelides M, Child CS, Mitchell SM. Acute retinal necrosis: a national population-based study to assess the incidence, methods of diagnosis, treatment strategies and outcomes in the UK. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91:1452-1455.
15. Ron Neumann, Dana Barequet, Amir Rosenblatt, Radgonde Amer, Yael Ben-Arie-Weintrob, Tamar Hareuveni-Blum, Vicktoria Vishnevskia-Dai, Eyal Raskin, Oren Blumenfeld, Shiri Shulman, Juan M. Sanchez, Victor Flores & Zohar Habot-Wilner (2018): Herpetic Anterior Uveitis – Analysis of Presumed and PCR Proven Cases, *Ocular Immunology and Inflammation*: 10.1080/09273948.2018.1483521
16. Hsiao, Y. T., Kuo, M. T., Chiang, W. Y., Chao, T. L., & Kuo, H. K. (2019). Epidemiology and clinical features of viral anterior uveitis in southern Taiwan-diagnosis with polymerase chain reaction. *BMC ophthalmology*, 19(1), 87. doi:10.1186/s12886-019-1093-2
17. Wensing B, Relvas LM, Caspers LE, et al. Comparison of rubella virus- and herpes virus-associated anterior uveitis: clinical manifestations and visual prognosis. *Ophthalmology*. 2011 Oct;118(10):1905–1910

18. Miserocchi E, Fogliato G, Bianchi I, Bandello F, Modorati G. Clinical features of ocular herpetic infection in an Italian referral center. *Cornea*. 2014 Jun;33(6):565–570.
19. Jolanda D. F. De Groot-Mijnes, Anita S. Y. Chan, Soon-Phaik Chee & Georges M. G. M. Verjans (2018) Immunopathology of Virus-Induced Anterior Uveitis, *Ocular Immunology and Inflammation*, 26:3, 338-346, DOI: 10.1080/09273948.2018.1439069
20. Narumon Keorochana, Isaraporn Treesit & Panrapee Funarunart (2019): Characteristics and Clinical Outcomes of Hypertensive Anterior Uveitis, *Ocular Immunology and Inflammation*, DOI: 10.1080/09273948.2019.1587471
21. Nicole Shu-Wen Chan, Soon-Phaik Chee, Laure Caspers & Bahram Bodaghi (2018) Clinical Features of CMV-Associated Anterior Uveitis, *Ocular Immunology and Inflammation*,26:1, 107-115, DOI: 10.1080/09273948.2017.1394471
22. JIMENA: Historia clínica electrónica en Atención Especializada. Portal de sanidad de la junta de Castilla y León. www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/estrategia-salud/desarrollo-proyectos/jimena-historia-clinica-electronica-atencion-especializada
23. Consultado de: CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES 10.^a REVISIÓN, MODIFICACIÓN CLÍNICA. EDICIÓN ESPAÑOLA © Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. 2016. eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc_old.html

ANEXO I



Universidad de Valladolid

IOBA - Proyectos Investigación

Conformidad del Director del IOBA / Comisión de Investigación



D^a M^a Paz García García, como Secretaria de la Comisión de Investigación del IOBA, por delegación del Director

Hace constar:

Que conoce la documentación relativa al estudio que lleva por título "Comportamiento clínico de las uveítis herpéticas en la unidad de inmunología ocular del IOBA y del Hospital Clínico Universitario de Valladolid" y que la misma ha sido evaluada previa realización por la Comisión de Investigación del IOBA".

El investigador principal del proyecto será:

D//D^a José María Herreras Cantalapiedra

Declaro tener conocimiento y apruebo la realización del estudio en el IOBA

En Valladolid a 12 de Abril de 2019

Fdo.: M^a Paz García García

Director / Secretario de la Comisión de Investigación

**COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS
ÁREA DE SALUD VALLADOLID**

Valladolid a 25 de abril de 2019

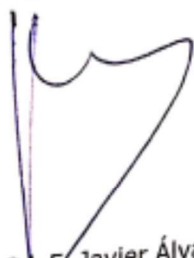
En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 25 de abril de 2019, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 19-1383 TFM NO HCUV	COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE LAS UVEÍTIS HERPÉTICAS EN LA UNIDAD DE INMUNOLOGÍA OCULAR DEL IOBA Y DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID	I.P.: JOSÉ MARÍA HERRERAS, LIDIA COCHO ARCHILES EQUIPO: JUAN DARÍO ACOSTA RUEDA IOBA RECIBIDO: 24-04-2019
------------------------------	---	--

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.



Dr. F. Javier Álvarez.
CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,
47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077

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

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

D. José María Herreras Cantalapiedra en calidad de tutor del alumno/a D. Juan Darío Acosta Rueda. del Máster en subespecialidades oftalmológicas. Curso académico 2018/2019.

Certifica haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado: "Epidemiología y comportamiento clínico de las uveítis herpéticas en la Unidad de Inmunología Ocular del IOBA y del Hospital Clínico Universitario de Valladolid", y estar de acuerdo con su exposición pública en la convocatoria del 25 de Julio de 2019.

En Valladolid a 15 de Julio de 2019

Vº Bº

Fdo:
El/la Tutor/a



ANEXO II

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Nº historia clínica		
Edad primera consulta		
Fecha nacimiento		
Género	masculino	femenino

lateralidad	derecho	izquierdo
PIO		
Mejor agudeza visual		
Inflamación en cámara anterior		
Compromiso corneal		
Inflamación vítreo anterior		
Tratamiento tópico		
Tratamiento sistémico		
Diagnóstico clínico		