

I B=J9FG-858 'B57 -CB5 @5I Hé BCA5 '89 'AvL-7 C'

: 57I @H58 '89 'A98 -7 -B5'

8 -J -Gé B '89 '9GHI 8 -CG'89 'DCG; F58C

Secretaría de Salud. Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS EN PACIENTES CON SEPSIS

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. PAULINA RODRÍGUEZ BADILLO

DIRECTOR:

DRA. ILIANA PEÑALOZA ROMÁN

**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

CODIRECTOR:

DRA. STEPHANIE VOORDUIN RAMOS

**JEFE DEL SERVICIO DE UVEA
FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ**

ASESOR:

MARÍA DE LOURDES SUAREZ ROA

MÉXICO D.F. AGOSTO DE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr Manuel Gea González” bajo la dirección de la Dra Iliana Peñaloza Román y la Dra Stephanie Voorduin Ramos.

Este trabajo de Tesis con No. PROT 17-16-2014, presentado por la Dra Paulina Rodríguez Badillo se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dra Iliana Peñaloza Román, con fecha 2014.

Tutor principal

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'I' and 'P' followed by 'R' and 'R', with a horizontal line underneath.

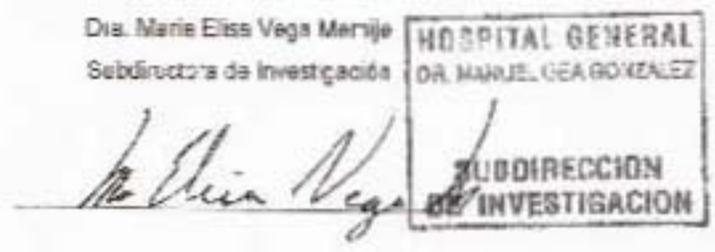
Dra Iliana Peñaloza Román

Autorizaciones

Dr. Orlanio Sierra Muñoz
Director de Disciplina e Investigación



Dra. María Eliss Vega Maríje
Subdirectora de Investigación



Dr. Gustavo Aguilar Morles
Jefe de la División de Oftalmología



Dra. Eliana Peñalosa Román
Médico adscrito al servicio de Oftalmología

Asesor de Tesis



MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS EN PACIENTES CON SEPSIS

Colaboradores:

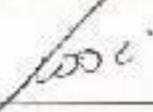
Nombre: Dra Iliana Peñalosa Román

Firma: _____



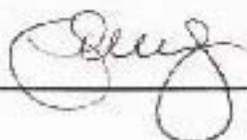
Nombre: Dra Stephanie Voorduin Ramos

Firma: _____



Nombre: Dra Paulina Rodríguez Badillo

Firma: _____



RESUMEN

Introducción: La sepsis y la uveítis son procesos que tienen un componente en común, el proceso inflamatorio. Existen pocos reportes en la literatura acerca de la relación entre ambas por lo que se decide realizar este estudio buscando la presencia de hallazgos oftalmológicos en pacientes con sepsis.

Objetivo: Describir las manifestaciones oftalmológicas en pacientes con diagnóstico de sepsis en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

Material y métodos: El estudio incluyó 27 pacientes con diagnóstico de sepsis atendidos en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, a quienes se les realizó exploración oftalmológica con oftalmoscopio indirecto y lupa de 20D.

Resultados: La comorbilidad más frecuente fue DM tipo 2. El principal foco primario de infección fue el pulmonar. Se encontró 1 paciente con catarata total en ambas revisiones. En cuanto al segmento posterior, en 12 pacientes no se encontraron hallazgos durante la primera revisión aumentando su número a 13 en la valoración subsecuente.

La retinopatía hipertensiva grado II fue la patología que se presentó en el mayor número de casos. Se encontró 1 paciente con retinitis por *Candida albicans*, un segundo paciente presentó manchas de Roth en ambas revisiones y un tercero, retinopatía diabética no proliferativa moderada que progresó a severa entre ambas revisiones.

Conclusiones: A pesar de haber examinado a pacientes con diagnóstico de sepsis no logramos demostrar una relación entre ambos procesos. Los hallazgos de este estudio nos motivan a plantear trabajos posteriores realizando una selección de pacientes más dirigida hacia los padecimientos involucrados que observamos con más frecuencia así como realizar un mayor número de valoraciones y una exploración oftalmológica completa.

ABSTRACT

Both sepsis and uveitis share a common component, inflammation. There are not plenty of reports relating both processes, therefore the intention to perform this study seeking for ophthalmologic manifestations in patients with sepsis diagnosis.

Material and methods: This study included 27 patients with sepsis diagnosis without previous diagnosis of any ocular inflammatory disease, receiving medical attention at Hospital General "Dr. Manuel Gea González" The patients were performed ophthalmological examination with indirect ophthalmoscope, 20D lens and pharmacologically induced mydriasis.

Results: The most frequent comorbidity was DM type 2. Lung was identified as the most frequent site of primary infection. We found 1 patient with total cataract in both examinations. Posterior segment examination threw 12 patients without any manifestation in the first inspection increasing to 13 in the 2 weeks recheck.

Hypertensive retinopathy grade II was found in most of patients. We found 1 patient with *Candida albicans* retinitis, another patient with Roth spots in both examinations and a third patient with moderate non-proliferative diabetic retinopathy that progressed to severe in the 2 weeks period.

Conclusions: Uveitis and sepsis share an inflammatory process. It is known that when a systemic infectious process is being held, ophthalmological manifestations can be present at the same time, nevertheless, there is not enough literature linking both process. We were not able to demonstrate the relation between both entities although we examined patients with sepsis diagnosis. The findings of this study motivate us to plan new protocols better directed towards the most frequently involved morbidities and the performance of a complete ophthalmological evaluation.

Palabras clave: *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, uveítis.*

Keywords: *systemic inflammatory response syndrome (SIRS); sepsis; uveitis.*

INTRODUCCIÓN: La función fisiológica del sistema inmune es realizar una defensa contra antígenos ajenos al organismo, pero en ciertas ocasiones las respuestas inmunes son dañinas, causando resultados patológicos como alergias o enfermedades autoinmunes. La respuesta a los procesos inmunológicos tanto fisiológicos como patológicos es la inflamación con el daño a tejidos involucrados. La inflamación es un proceso tisular constituido por una serie de fenómenos moleculares, celulares y vasculares cuya finalidad es la defensa frente a agresiones físicas, químicas o biológicas.

El ojo tiene múltiples mecanismos de regulación inmunológica implicados en el mantenimiento del inmunoprivilegio ocular. Sin embargo, en algunas ocasiones aparecen enfermedades o alteraciones que pueden causar manifestaciones clínicas de inflamación intraocular conocidas como uveítis. A pesar de que las uveítis son la principal causa de morbilidad ocular y pérdida de la función visual, la mayor parte de los mecanismos inmunopatogénicos relacionados con su origen permanecen desconocidos.³ Las uveítis se definen como un grupo clínico heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por inflamación, no sólo del tracto uveal sino también de estructuras adyacentes como lo son, entre otros, el vítreo, la retina y los vasos retinianos. Se clasifican de acuerdo al sitio anatómico afectado en anteriores, intermedias, posteriores y panuveítis; de acuerdo al curso clínico pueden dividirse en aguda, recurrente y crónica, por su presentación en repentina e insidiosa y duración en limitada y persistente. Cursan con un cuadro clínico el cual es dependiente de la localización anatómica de la misma (dolor, ojo rojo, fotofobia, lagrimeo, escotomas, miodesopsias con disminución o no de la agudeza visual).

El concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es definido como aquel cuadro clínico que se caracteriza por presentar al menos dos de los siguientes criterios: temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ó $<36^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria superior a 20 por minuto ó $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg, recuento de leucocitos > 12.000 por mm^3 ó < 4.000 por mm^3 ó más de 10% de elementos inmaduros. Conceptualmente éste traduce una participación activa del huésped frente a procesos que ocasionan destrucción celular o ante la invasión por organismos patógenos. Hoy sabemos que el huésped es capaz de montar una respuesta activa, inespecífica frente a agresiones de origen infeccioso o no infeccioso, liberando sustancias que actuando en forma local son responsables de mantener la homeostasis, pero en caso de ser sobrepasadas son capaces de inducir una respuesta sistémica desencadenando cuadros de SRIS, sepsis o shock. Dentro de la

patogénesis de la respuesta inflamatoria, Bone identifica tres etapas que desde el punto de vista clínico: la etapa I se caracteriza por fenómenos inflamatorios locales, la etapa II por la presencia de signos clínicos y de laboratorio que ponen de manifiesto la activación sistémica de la cascada inflamatoria (SRIS) y la etapa III por presentar además de los anteriores signos, alteración del funcionamiento de diversos órganos o sistemas. Resulta muy importante insistir que estos fenómenos pueden originarse por causas de origen infeccioso (bacterias, virus, hongos, etc.), o no infeccioso (trauma, quemaduras extensas, pancreatitis, etc.).^{1,2} Entenderemos por sepsis, a la respuesta sistémica a la infección, o en otras palabras, como aquel Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica que resulta como consecuencia de un proceso infeccioso demostrado.

No hay literatura que relacione de manera directa la sepsis con la presencia de condiciones inflamatorias pero puesto que se trata de un proceso inflamatorio sistémico podríamos comparar su patogénesis con la de la diabetes mellitus. La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizada por hiperglucemia resultante por defectos en la secreción y/o acción de insulina, en la que se ha demostrado que muestra marcadores inflamatorios de fase aguda y el rol de este en el desarrollo de la patología en adultos jóvenes.¹⁰ La retinopatía diabética, cataratas subcapsulares posteriores, neuropatía óptica isquémica anterior, papilopatía diabética y edema macular diabético están relacionados directamente con la presencia de hiperglicemia e inflamación crónica¹¹. Se piensa que la reacción inflamatoria en pacientes diabéticos es anormal; la producción de citocinas y la quimiotaxis se encuentran disminuidas.¹² Una de las manifestaciones clínicas que se presentan tanto en la retinopatía diabética como en las uveítis posteriores es el edema macular, se han observado en su patogénesis niveles elevados de VEGF, la disfunción endotelial, la adhesión de leucocitos y la producción elevada de proteína C..¹⁴ No solo el edema macular se presenta como característica clínica en común entre la retinopatía diabética y la uveítis, hemorragias, microaneurismas, exudados algodonosos, exudados duros, isquemia retiniana y neovascularización.¹³

Dado que la uveítis representa un proceso inflamatorio a nivel ocular que en algunos casos puede ser secundario a procesos inflamatorios e infecciosos sistémicos, es posible que los pacientes con SRIS particularmente aquellos con sepsis puedan manifestar datos de inflamación intraocular asociados a su cuadro sistémico.

OBJETIVO: Describir las manifestaciones oftalmológicas en pacientes con diagnóstico de sepsis en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron 27 pacientes de ambos sexos con diagnóstico de sepsis que fueron atendidos durante el periodo de enero a junio 2014 en los servicios de Urgencias, Medicina Interna, Cirugía y Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” quienes no contaran con diagnóstico de cualquier enfermedad inflamatoria ocular previa. Se otorgó un consentimiento informado y se realizó una revisión con oftalmoscopio indirecto y lupa de 20D previa colocación de una gota en ambos ojos de midriático (TP Ofteno: tropicamida 8mg/clorhidrato de fenilefrina 50mg, vehículo 1ml. Laboratorios Sophia). Se realizó el mismo procedimiento 2 semanas más tarde.

RESULTADOS: Las características generales de los pacientes analizados, se resumen en la tabla 1. De estos pacientes, el sexo femenino, representa un 66.6% de la población, y los hombres solo el 33.4%, logrando un seguimiento del 100%. Se logró hacer la valoración de ambos ojos en cada uno de los pacientes. En el tiempo de duración del estudio, el servicio de urgencias del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, fue el que tuvo un mayor número de pacientes con diagnóstico de sepsis, seguido por el servicio de Medicina Interna.

Tabla 1. Características generales de la población en estudio		
Característica	Pacientes	
Número de pacientes. Sexo (M/F)	27 (9/18)	
Número de ojos valorados (M/F)	54 (18/36)	
Paciente con comorbilidades (M/F)	15 (4/11)	
Servicio de urgencias (M/F)	14(3/11)	50%
Servicio de Medicina Interna (M/F)	6 (4/2)	21.4%
UTI (M/F)	4 (1/3)	17.46%
Servicio de Cirugía General (M/F)	3 (2/1)	10.7 %

El predominio de edad, de la población en estudio, con diagnóstico de sepsis, se encontró dentro del rango de 70 a 90 años, en hombres, siendo el de menor edad, de 40 años y el mayor, de 84 años. En el caso del sexo femenino, se encontró igual número de pacientes en los rangos de 50 a 70 y 70 a 90 años, siendo la menor de 24 y la mayor de 85 años (ver tabla 2 y 3).

Tabla 2. Distribución por edad, en años, al momento del diagnóstico de sepsis (Hombres) n=9	
<30	0
30-50	3
50-70	2
70-90	4
>90	0

Tabla 3. Distribución por edad, en años, al momento del diagnóstico de sepsis (Mujeres) n=18	
<30	2
30-50	4
50-70	6
70-90	6
>90	0

De un total de 27 pacientes, quince tuvieron alguna comorbilidad. La Diabetes Mellitus tipo 2, aislada, se encontró como la principal comorbilidad en mujeres (5 pacientes), encontrándose en segundo lugar, 4 pacientes con diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica; no se observó predominio de alguna de ellas en el sexo masculino. En este estudio, no se puede determinar si el tipo de comorbilidad está asociada a lesiones oculares que pudiesen presentarse en pacientes con sepsis (tabla 4).

Tabla 4 . Presencia de comorbilidades en pacientes con diagnóstico de sepsis		
Comorbilidades	Hombres (n=4)	(Mujeres n=11)
HAS (Aislada)	1	4
DM2 (Aislada)	1	5
DM2/HAS	1	2
Cardiopatía **	1	0
** Insuficiencia mitral y fibrilación auricular		

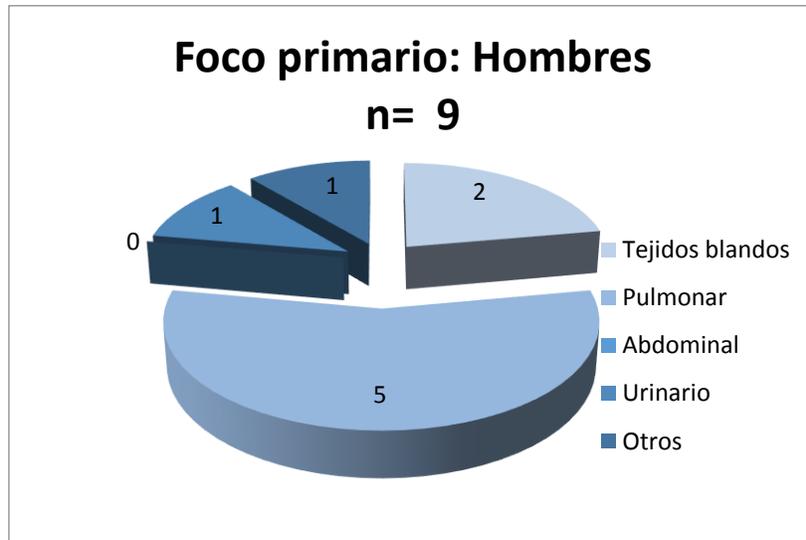
Se identificaron cuatro focos primarios de infección, de los cuales, el que con mayor frecuencia se observó en hombres, fue el foco pulmonar, presentándose con una frecuencia relativa de 0.55, seguido por infección a nivel de tejidos blandos, con una frecuencia relativa de 0.22 (tabla 5, gráfica 1).

Tabla 5 . Focos primarios identificados, y frecuencia de aparición en hombres		
Foco primario	Frecuencia de aparición (n= 9)	Frecuencia relativa

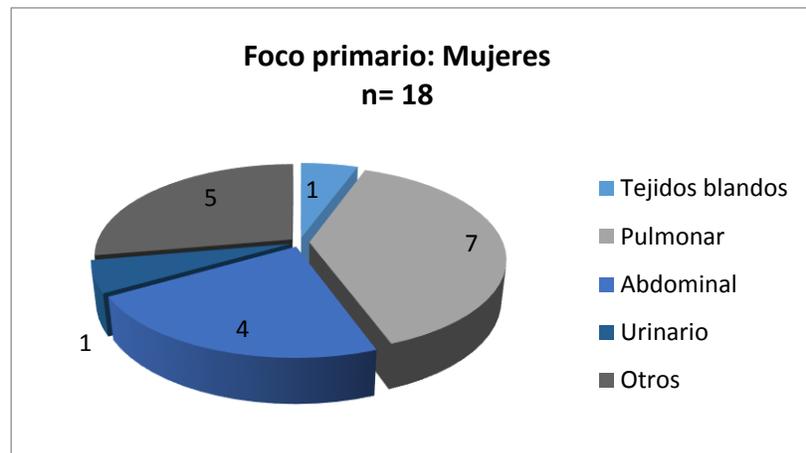
TEJIDOS BLANDOS	2	0.22
PULMONAR	5	0.55
ABDOMINAL	0	0
URINARIO	1	0.11
NO DETERMINADO	1	0.11
ASOCIADOS	0	0

Tabla 6 . Focos primarios identificados, y frecuencia de aparición en mujeres		
Foco primario	Frecuencia de aparición (n=18)	Frecuencia relativa
TEJIDOS BLANDOS	1	0.055
PULMONAR	7	0.38
ABDOMINAL	4	0.22
URINARIO	1	0.055
NO DETERMINADO	4	0.22
ASOCIADOS (tejidos blandos/pulmonar)	1	0.055

De igual forma, en mujeres el foco pulmonar ocupó el primer lugar, con una frecuencia relativa de 0.38, seguido de sepsis con foco primario abdominal y foco primario no determinado, ambos con una frecuencia relativa de 0.22 (tabla 6, gráfica 2).



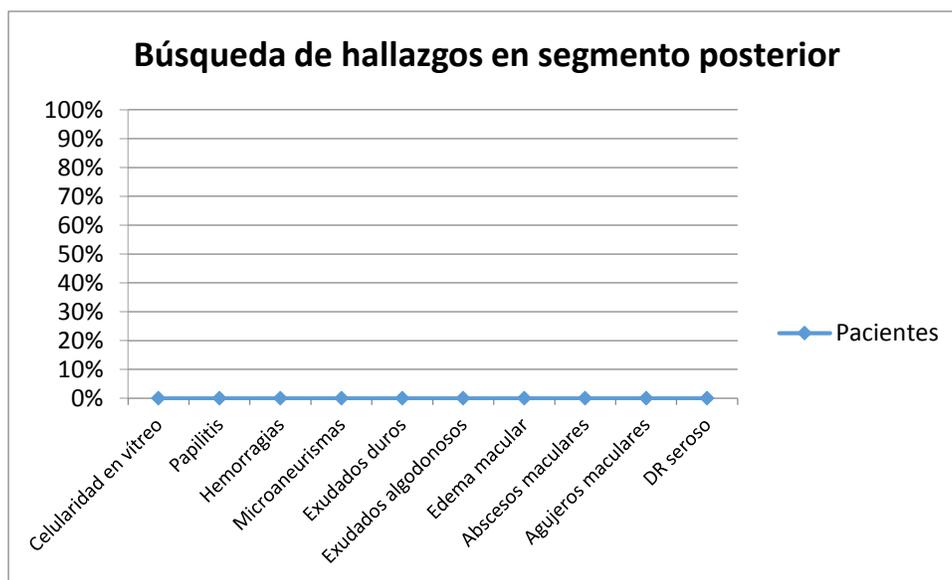
GRÁFICA 1



GRÁFICA 2

Se realizó una valoración inicial de ambos ojos, en los 27 pacientes, y dos semanas después, se hizo una valoración subsecuente. En ambas, se llevó a cabo la búsqueda intencionada de alteraciones oftalmológicas reportadas en la literatura, que se han encontrado en pacientes con diagnóstico de sepsis. Sin embargo, no se obtuvo el hallazgo de alguna de ellas en nuestra población en estudio (tabla 7, gráfica 3).

Tabla 7. Búsqueda intencionada de hallazgos oftalmológicos en segmento posterior	
Búsqueda en primer y segunda valoración	Número de pacientes (%)
Celularidad en vítreo	0 (0%)
Papilitis	0 (0%)
Hemorragias	0 (0%)
Microaneurismas	0 (0%)
Exudados duros	0 (0%)
Exudados algodonosos	0 (0%)
Edema macular	0 (0%)
Abscesos maculares	0 (0%)
Agujeros maculares	0 (0%)
Desprendimiento de retina seroso	0 (0%)



GRÁFICA 3

Tabla 8. Hallazgos oftalmológicos en segmento anterior		
	Hallazgos	No. de pacientes/ %
Primer Valoración	Catarata total	1 (3.8%)
	Sin hallazgos	26 (96.2%)
Segunda Valoración	Catarata total	1 (3.8%)
	Sin hallazgos	26 (96.2%)

Los hallazgos obtenidos, se reportan en las tablas 8 y 9. Tanto en la primera, como en la segunda valoración, el único hallazgo obtenido en segmento anterior, fue catarata total en un paciente con diagnóstico de DM2, y foco primario asociado (sepsis pulmonar y de tejidos blandos).

Tabla 9. Hallazgos oftalmológicos en segmento posterior		
	Hallazgos	No. de pacientes (%)
Primer Valoración	Retinopatía Hipertensiva Grado I	1 (3.8%)
	Retinopatía Hipertensiva Grado II (aislada)	3 (11.11%)
	Retinopatía Hipertensiva Grado III	1 (3.8%)
	RDNP leve	1 (3.8%)
	RDNP moderada	2 (7.4%)
	RDNP severa	2 (7.4%)
	Hialosis asteroidea + RDNP	1 (3.8%)
	Retinitis por <i>Candida</i>	1 (3.8%)
	Manchas de Roth	1 (3.8%)
	RDNP leve + Retinopatía hipertensiva Grado II	1 (3.8%)
	Sin hallazgos	12 (44.4%)
	No valorable*	1 (3.8%)
	Segunda Valoración	Retinopatía Hipertensiva Grado I
Retinopatía Hipertensiva Grado II (aislada)		3 (11.11%)
Retinopatía Hipertensiva Grado III		1 (3.8%)
RDNP leve		1 (3.8%)
RDNP moderada		2 (7.4%)
RDNP severa		2 (7.4%)
Hialosis asteroidea + RDNP		1 (3.8%)
Manchas de Roth		1 (3.8%)
RDNP leve + Retinopatía hipertensiva Grado II		1 (3.8%)
Sin hallazgos		13 (48.14%)
No valorable*		1 (3.8%)

* No valorable por la presencia de catarata total

Al analizar segmento posterior, en un 44.4% de pacientes, no se obtuvo algún hallazgo, en la primera valoración. En la segunda, ya no se encontró retinitis por *Candida albicans*. Del resto de pacientes, en uno de ellos no fue valorable, debido a la presencia de catarata total, y en otro paciente, con diagnóstico de sepsis abdominal, se encontraron manchas de Roth. En el resto de la población estudiada, los hallazgos fueron los esperados para la patología de base (v.gr.: Hipertensión Arterial Sistémica, Diabetes Mellitus tipo 2) (gráfica 4).



GRÁFICA 4

DISCUSION: Tanto las uveítis como la sepsis comparten la característica de que en ambas se encuentra un proceso inflamatorio con respuesta local. Se ha observado que al establecerse un proceso infeccioso sistémico, pueden presentarse manifestaciones a nivel oftalmológico, sin embargo, no hay literatura que lo relacione de manera directa con la presencia de condiciones inflamatorias oculares siendo esta la razón principal de la realización de este estudio. Se han reportado en la literatura casos en los que se presentan lesiones algodanosas en retina, agujeros maculares y abscesos subretinianos sin embargo durante nuestra revisión no se encontró alguno de estos hallazgos.

De los pacientes valorados, uno de ellos mostró lesiones en retina compatibles con manchas de Roth de las que se creía que eran patognómicas de endocarditis infecciosa y resultado de un embolismo hacia los vasos retinianos, actualmente se sabe que histopatológicamente son el resultado de la ruptura capilar de vasos retinianos que causan

una hemorragia y formación de un trombo de plaquetas y fibrina y que no son exclusivas de este padecimiento sino que pueden aparecer en cualquier cuadro clínico que predisponga a ruptura capilar. A pesar de que estas se consideran como un hallazgo dentro de la revisión no podemos atribuir su aparición al proceso infeccioso dado que no contamos con revisiones previas del paciente y estas persistieron aún después del tratamiento sistémico. En otro paciente se observó un cuadro de retinitis por *Candida albicans* que posterior a recibir tratamiento antifúngico sistémico cedió en el periodo de la primera a la segunda revisión. En un tercer paciente se observó la progresión de retinopatía no proliferativa moderada a severa en el periodo de 2 semanas. Como se mencionó previamente dentro de los antecedentes sabemos que los tres procesos involucrados (sepsis, uveítis, diabetes mellitus) comparten el componente inflamatorio y que este es anormal en los pacientes diabéticos, generando así la gama de manifestaciones observadas en el cuadro clínico.

Podríamos pensar que en el caso particular de este paciente, la respuesta inflamatoria se vio involucrada tanto a nivel sistémico como local provocando la progresión de un estadio a otro en un periodo tan breve.

Consideramos que es de importancia el continuar en búsqueda del punto en común que comparten ambos procesos para así poder ofrecer un diagnóstico y tratamiento oportuno a los pacientes.

Los hallazgos de este estudio nos motivan a plantear trabajos posteriores realizando una selección de pacientes más dirigida hacia los padecimientos involucrados que observamos con más frecuencia así como realizar un mayor número de valoraciones y que éstas puedan llevarse a cabo en lámpara de hendidura para así detectar cambios mínimos en el segmento anterior que probablemente no se detectaron en este estudio dadas las limitaciones de solo hacer las revisiones con oftalmoscopio indirecto y lupa de 20 D.

BIBLIOGRAFIA

1. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *The New England Journal of Medicine* 348;2. January 9, 2003.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England Journal of Medicine* 348;16. April 17, 2003.
3. Jiménez Martínez MC, Carrera I, Pedroza Seres M, Jaimes M. Inmunopatología de la uveítis: conocimientos actuales, correlación clínica y perspectivas de investigación en el área inmuno-ocular. *Revista Alergia México*, 2006; 53(6): 226-35.
4. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, Brinkman CJJ, Linssen A, Alberts C, Luyendijk L, Kijlstra A. Uveitis and Systemic Disease. *British Journal of Ophthalmology* 1992, 76, 137-141.
5. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Perspectives Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data, Results of the First International Workshop. *Journal of Ophthalmology* 2005; 140: 509-516.
6. Meyers SM. The Incidence of Fundus Lesions in Septicemia. *American Journal of Ophthalmology*; 1979 Oct;88(4):661-7.
7. McCluskey P, Powell RJ. The Eye in Systemic Inflammatory Diseases. *Lancet*. 2004 Dec 11-17;364(9451):2125-33.
8. Trigui A, Laabidi H, Khairallah M, Féki J. Retinal Abscess: Case Report of an Uncommon Evolution. *Int Ophthalmol*. 2011 August; 31(4):327-31.
9. Beatty S, Harrison RJ, Roche P. Bilateral Macular Holes Resulting from Septic Embolization. *American Journal of Ophthalmology*. 1997 Apr; 123(4):557-9.
10. Schmidt MI, Duncan BB, Sharret AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, Azambuja MI, Tracy RP, Heiss G. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (atherosclerosis risk in communities study): a cohort study. *The Lancet* Volume 353, Issue 9165, Pages 1649 – 1652, May 199.
11. V. Swetha E. Jeganathan, Jin Jin Wang, Tien Yin Wong. Ocular Associations of Diabetes Other Than Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. Volume 31, number 9, September 2008.
12. Tamura H, Kiryu J, Miyamoto K, Nishijama, Katsuta H, Hirose F, Honda Y, Yoshimura N. In vivo evaluation of ocular inflammatory response in experimental

- diabetes. *British Journal of Ophthalmology* 2005; 89: 1052-1057. 2004.
13. Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, LaNoue KF, Levison SW, The Penn State Retina Research Group. Diabetic Retinopathy: More Than Meets the Eye. *Survey of Ophthalmology*. Volume 47, supplement 2. December 2002.
 14. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. *Survey of Ophthalmology*. Volume 54, Number 1. January-February 2009.
 15. Pérez de Arcelus M, Salinas A, García Layana A. Manifestaciones retinianas de las enfermedades infecciosas. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. Volumen 31. 2008.
 16. Ling R, James B. White-centered retinal haemorrhages (Roth spots). *Postgrad Med J*. 1998; 74:581-582.