



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
Luis Guillermo Ibarra Ibarra
ESPECIALIDAD EN:

Oftalmología

***Tuberculosis ocular: Experiencia del
Instituto Nacional de Rehabilitación***

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

Oftalmología

P R E S E N T A:

Dr. Jorge Guevara Chipolini

PROFESOR TITULAR

Dra. Francisca Domínguez Dueñas

TUTOR DE TESIS

Dra. Martha Cinthia Fuentes Cataño



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.

DRA. MATILDE L. ENRÍQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. HUMBERTO VARGAS FLORES
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA

DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL
JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACIÓN MÉDICA DE POSGRADO

DRA. FRANCISCA DOMÍNGUEZ DUEÑAS
PROFESOR TITULAR

DRA. MARTHA CINTHIA FUENTES CATAÑO
TUTOR DE TESIS

DRA. MARTHA CINTHIA FUENTES CATAÑO
ASESOR DE TESIS

Agradecimientos

*A mis padres y mi hermana, por todo el amor y el apoyo
que me han dado toda la vida.*

A mis maestros por sus enseñanzas y paciencia.

*A mis compañeros por acompañarme en todo
momento.*

A Itzel porque nunca deja de creer en mí.

Índice

1. Resumen	4
2. Introducción	
1. Marco teórico.....	5
2. Justificación	17
3. Protocolo de investigación	
1. Pregunta de investigación	18
2. Hipótesis.....	18
3. Objetivos	18
1. Objetivo general.....	18
2. Objetivos específicos.....	18
4. Metodología.....	19
1. Diseño del estudio	20
2. Población	20
3. Criterios de inclusión	20
4. Criterios de exclusión	20
5. Resultados	21
6. Discusión	26
7. Conclusiones.....	28
8. Referencias.....	29

1. Resumen

Título

Tuberculosis ocular: Experiencia del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Objetivo:

Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis ocular en el Instituto Nacional de Rehabilitación, así como el manejo diagnóstico, terapéutico y la evolución de los mismos.

Población

Pacientes mayores de edad con diagnóstico de tuberculosis ocular, valorados en el servicio de Oftalmología del Instituto Nacional de Rehabilitación en los años 2015 a 2020.

2. Introducción

2.1 Marco teórico

Introducción

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa, sistémica, conocida como “la gran imitadora” la cual puede afectar virtualmente cualquier parte del organismo ³⁵. El 80% de los casos es con involucro pulmonar, el 20% restante tiene afectación en cualquier otro órgano, incluyendo el globo ocular ¹³. En el ojo su espectro de presentación es igual de variada, pudiendo afectar virtualmente cualquier parte del globo y sus anexos.

Epidemiología

La tuberculosis sigue siendo causa mayor de enfermedad y se encuentra dentro del top 10 de causa de muerte a nivel mundial. Se considera que alrededor de 1.7 mil millones de personas están infectadas con *M. Tuberculosis*, sin embargo solo un pequeño porcentaje de éstas (5% al 15% de los infectados en cuestión de años o meses⁴¹), desarrollará enfermedad activa ³⁵. Tan solo en 2018, un estimado de 10 millones (9.0-11.1 millones) de personas enfermaron de tuberculosis, con una incidencia global promedio de 130 por cada 100 000 personas, según el reporte global de tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2019. Aproximadamente 1.2 millones de muertes en pacientes VIH negativas, más 250 000 en pacientes VIH positivos, se pueden atribuir a esta enfermedad tan solo en 2018¹⁸. La incidencia en México fue de 23 por cada 100 000 habitantes, (24 000 casos nuevos en 2018) colocando a nuestro país como un país con incidencia intermedia ²¹. Con una tasa de mortalidad de 1.5 (1.5-1.5) por 100 000 habitantes¹⁸.

La tuberculosis afecta todos los grupos etarios, principalmente mayores de 15 años. Los hombres son los más afectados representando el 57% de los casos del 2018; las mujeres el 31% y los niños el 11%. El 8.6% de todos los casos con Tb fueron VIH positivos¹⁸.

La prevalencia estimada de involucro ocular en pacientes con *M. Tuberculosis* va del 1% al 4% en áreas no endémicas (EUA, Japón, Europa), mientras que en lugares de alta incidencia los rangos se encuentran entre 10-26% (India y Arabia Saudita) ^{9, 11}.

Dentro de los factores de riesgo para la adquisición de tuberculosis, están: edad menor a 5 años o edad avanzada, alcoholismo y/o consumo de drogas, contacto cercano con pacientes con infección por tuberculosis activa, silicosis, estatus socioeconómico bajo; así como cualquier condición que comprometan el sistema inmunológico, como desnutrición, Diabetes mellitus y la co-infección con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) ³¹.

Patogenia

La Tuberculosis es una enfermedad multisistémica causada por *Mycobacterium tuberculosis*, un bacilo ácido alcohol resistente aeróbico obligado ²², gram positivo débil, de crecimiento lento. La exposición a *M. tuberculosis* puede tomar dos caminos; su eliminación gracias a la inmunidad innata o la persistencia del microorganismo en un estado latente. La micobacteria entra al organismo, a través de gotas de flügge, una vez que alcanza el alveolo pulmonar, se inicia una respuesta mediada por macrófagos. Si no se elimina la bacteria, ésta por sí misma o dentro de los macrófagos es trasladada hacia el parénquima pulmonar. Las células dendríticas y los monocitos migran hacia los nódulos linfáticos para la activación de las células T. El reclutamiento de células B y T forman los granulomas al rodear los macrófagos infectados. Las bacterias se replican dentro de este granuloma, en caso de no poder contener la carga bacteriana, éste se rompe y permite diseminación del *M. Tuberculosis* por vía hematológica ⁴¹.

M. tuberculosis puede causar enfermedad ocular por infección directa (ya sea que la vía de entrada sea la superficie ocular o por diseminación hematológica) o por mimetismo antigénico, por una reacción cruzada inmune en otra localización que puede afectar el ojo.⁹

Cuadro clínico

La afección al ojo fue descrita por primera vez por Maitre-Jan en 1707 ¹³, desde entonces se han hecho grandes avances en cuanto a la identificación de etiología tuberculosa en diferentes presentaciones clínicas. En cuanto al involucro oftalmológico por tuberculosis, se determinó que lo más apropiado es el uso del término “paragüas”: tuberculosis ocular¹⁵.

La tuberculosis ocular se divide en tuberculosis ocular primaria y secundaria. En la Tuberculosis ocular primaria, el sitio de entrada es el ojo, no existen otras lesiones sistémicas aparentes; afectando principalmente, conjuntiva, cornea, esclera y anexos. La Tuberculosis ocular secundaria: Se define como una enfermedad producida por lesiones en alguna otra parte del cuerpo de donde se diseminan las micobacterias hacia el ojo por medio de la sangre. La tuberculosis intraocular u orbitaria se considera una infección secundaria ²⁹.

Según la clasificación de Wood, se puede resumir la tuberculosis ocular en 4 categorías ¹³:

1. Reacción de cuerpo extraño (tubérculos miliares coroideos e iridianos).
2. Inflamación limitada aguda que puede recurrir si la resistencia del paciente disminuye (i.e. Enfermedad de Eales).
3. Inflamación crónica con múltiples recurrencias (i.e. tuberculoma).
4. Inflamación aguda con necrosis, clasificación y ruptura ocular ocasional (panoftalmitis tuberculosa).

Ésta clasificación se basa en la ley de Rich, la cual establece que la severidad del daño tuberculoso es directamente proporcional a la virulencia del bacilo y al grado de hipersensibilidad del tejido afectado; e inversamente proporcional a la resistencia adaptativa y nativa del organismo ¹³.

Dentro de las patologías que pueden presentar un cuadro similar al de la tuberculosis ocular se encuentran tanto desordenes infecciosos como: sífilis, toxoplasmosis, toxocariasis, candidiasis, lepra, nocardiosis, leptospirosis, enfermedad de Lyme, coccidiomicosis. También se pueden encontrar enfermedades no infecciosas como: sarcoidosis, enfermedad de Behcet, vasculitis autoinmunes, tumores y/o metástasis. ³¹.

También en oftalmología, la tuberculosis es una “gran imitadora” por lo que el diagnóstico se vuelve de exclusión.

Se ha descrito la enfermedad en prácticamente todas las partes de la anatomía ocular³¹; El tracto uveal, por su alto riego sanguíneo y la diseminación hematológica de la micobacteria, es de las principales estructuras afectadas en la tuberculosis ocular^{29,13}. A continuación se presenta un breve resumen de los hallazgos clínicos reportados.

La tuberculosis orbitaria es extremadamente rara en países con baja incidencia, sin embargo se han reportado tuberculomas orbitarios, presentándose como proptosis, disminución de agudeza visual, edema palpebral y ptosis¹³.

Dentro de las manifestaciones clínicas, se ha descrito involucro conjuntival por *M. tuberculosis*; La manifestación más común es la flictenulosis, la cual puede tener también un involucro corneal. Poco usual y mayoritariamente en niños, se ha relacionado en pacientes con conjuntivitis crónica unilateral que no responde a tratamiento usual, así como a la presencia de granulomas conjuntivales con una linfadenopatía regional asociada³¹.

Es una causa rara de escleritis y epiescleritis (formación de nódulos epiesclerales), siendo la forma más común una escleritis anterior focal necrotizante.³¹

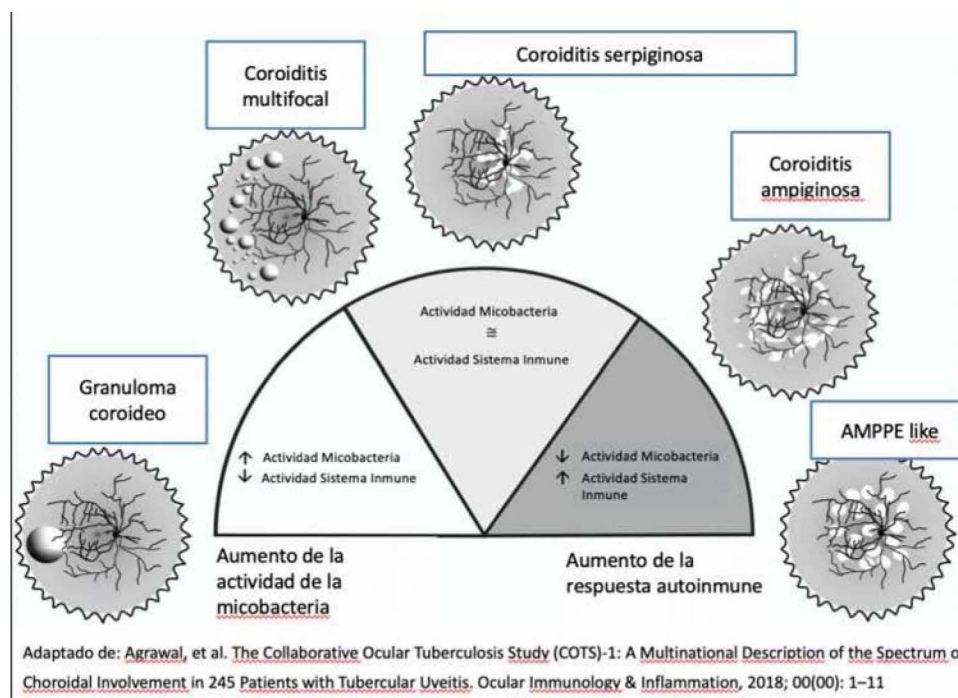
En la córnea las manifestaciones más comunes se deben a reacciones de hipersensibilidad a proteínas tuberculosas, presentándose como cuadros de queratoconjuntivitis flictenural y queratitis intersticial.³¹

En cuanto a las manifestaciones intraoculares, lo más común es la uveítis, la cual puede variar desde anterior hasta panuveítis³¹.

La uveítis anterior, de presentación granulomatosa o no granulomatosa con vitritis por rebosamiento asociada. Unilateral o bilateral (usualmente asimétrica). Puede presentarse en combinación con otros cuadros inflamatorios (i.e. escleritis, conjuntivitis)⁴. La uveítis intermedia con presencia de celularidad en cámara vítrea con o sin copos y bancos de nieve (la inflamación se encuentra limitada al vítreo, pars plana, cuerpo ciliar posterior, hialitis).³¹ La uveítis intermedia puede ser iniciada por un antígeno tuberculoso, llevando a un cuadro clínico de vasculitis con celularidad vítrea⁴.

La uveítis posterior es la manifestación más común de tuberculosis ocular, es la inflamación que involucra retina y coroides ³¹, puede o no haber involucro del nervio óptico. En cuanto al involucro coroideo, el grupo de *COTS-1* describe lo siguiente (Tabla 1) ¹⁵ :

- a) Coroiditis serpinginosa like tuberculosa: Múltiples/solitarias lesiones blanco amarillentas con bordes activos ligeramente elevados y mejoría central, con una progresión en forma de ola.
- b) Coroiditis multifocal tuberculosa: lesiones multifocales similares a epitelopatía pigmentaria placode multifocal posterior aguda que no simulan la coroiditis serpinginosa / Tubérculos: múltiples/únicas y pequeñas (<0.5 DD), lesiones blanco-grisáceas con un núcleo central e inflamación al rededor.
- c) Coroiditis focal tuberculosa: Lesión unifocal que no simula la coroiditis serpinginosa.
- d) Tuberculoma: Lesión subretiniana amarillenta con bordes indefinidos con exudados perilesionales, junto con una lesión oval/redonda en el estroma coroideo.



La inflamación vascular retiniana también se ha relacionado con la tuberculosis ocular, principalmente involucra las venas con infiltrados perivasculares y vitritis ³¹. Se presenta como periflebitis/arteritis con o sin enfermedad oclusiva, que comúnmente provoca isquemia y la consiguiente neovascularización. ¹⁵ Se presenta con envainamientos vasculares con exudados gruesos y asociado a hemorragias retinianas, lesiones coroideas (activas o curadas) y vitritis ⁴. Debe diferenciarse de la Enfermedad de Eales; la cual es una vasculitis retiniana oclusiva cuya etiología es inflamatoria con una fuerte relación con la tuberculosis.¹⁵

La retinitis normalmente ocurre en sincronía con la afectación coroidea, causando una coriorretinitis ¹⁵. Puede involucrar el nervio óptico como; tubérculo del nervio óptico, papiledema, neuritis óptica, neuritis retobulbar. También se ha descrito la presencia de abscesos subretinianos. ³¹

La manifestación más destructiva, es la panoftalmitis y/o endoftalmitis, la cual puede llevar a la pérdida del órgano ¹³. Sin tratamiento, los abscesos coroideos y subretinianos sufren necrosis por liquefacción con rápida multiplicación de las bacterias lo que produce su avance hacia la cavidad vítrea ¹⁵. De progresión aguda y rápida, afortunadamente es rara. Puede también ser un cuadro de enmascaramiento, particularmente simulando retinoblastoma en niños. ⁴

Gupta et al. Publicaron un estudio en el cual concluyeron que las sinequias posteriores de base ancha, vasculitis retiniana con o sin coroiditis y la coroiditis serpinginosa like se encontraban más comúnmente en pacientes con tuberculosis ocular, proponiendo que estos son signos predictivos de tuberculosis ocular ³. De manera análoga, Hrishikesh et al. reportaron que el encontrar lesiones subvasculares (sanadas o activas), tortuosidad vascular focal y la vasculitis oclusiva, en países endémicos de Tb, aumentan la probabilidad preprueba, lo que justificaría el abordaje diagnóstico hacia vasculitis retiniana tuberculosa ²⁵.

Dentro de las complicaciones oculares reportadas se encuentran el desarrollo de edema macular, catarata (de predominio en la localización de las sinequias

posteriores)⁴, glaucoma, membrana epirretiniana, neovascularización, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina ^{29,22}.

Diagnóstico

A pesar de los grandes avances tecnológicos en técnicas de imagen, de laboratorio, ingeniería molecular, la tuberculosis ocular sigue siendo un desafío diagnóstico dado el gran abanico de su presentación clínica, aunado a su naturaleza paucibailar y a la dificultad de obtención de muestra suficiente para su estudio en el laboratorio. Por lo tanto no existe hasta el momento un estándar de oro para el diagnóstico ^{9,15}. Además la mayoría de los pacientes con tuberculosis ocular no tienen afección pulmonar y/o estudios radiográficos pulmonares sin alteraciones⁹. Los principales métodos diagnósticos, se pueden clasificar en a) pruebas inmunológicas; test de Mantoux y Ensayo de Liberación de Interferon Gamma (IGRA por sus siglas en inglés), b) pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAATs por sus siglas en inglés): PCR (reacción en cadena de la polimerasa), qPCR (reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa), MPCR (reacción en cadena de la polimerasa Multiplex) c) bacteriológicas: cultivo (Zielh-Neelsen), baciloscopías. d) estudios auxiliares de imagen: Radiografía/ Tomografía de tórax y e) histopatología.

Prueba de tuberculina

El principal método diagnóstico en pacientes sospechosos de tuberculosis ocular, sigue siendo la prueba de Mantoux, aunque tiene una especificidad del 66% y una sensibilidad del 71%, dada la reactivada cruzada del BCG con otras micobacterias no tuberculosas. Consiste en la aplicación intradérmica de tuberculina o derivado purificado proteico (PPD por sus siglas en inglés). La base del estudio es una introdermorreacción por hipersensibilidad retardada, tipo IV, mediada por linfocitos. Después de 48 horas, se observa si existe induración y se toma como positivo acorde a la situación clínica del paciente (Tabla 1) ³⁸:

Prueba de Mantoux (PPD)		
Induración > 5 mm	Induración > 10 mm	Induración >15 mm
VIH	Zona alta prevalencia	Sin factores de riesgo
Contacto Tb pulmonar activa	Trabajadores de la salud	Vacunación con BCG
Radiografía de tórax sospechosa	DM2, usuarios de drogas, ERC, CA, desnutrición	
Inmunosuprimidos	Expuestos a Tb pulmonar activa	

Tabla 1: En la lectura diagnóstica se debe tener en cuenta, no sólo el tamaño, sino también la situación clínica del individuo. ERC: Enfermedad renal crónica, Tb: tuberculosis, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, BCG: Bacilo Calmette-Guérin.

En países con alta prevalencia, la OMS recomienda la aplicación generalizada de la vacunación con el Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), por su utilidad en la reducción del riesgo de contagio por Tuberculosis miliar o meníngea, sin embargo, la utilidad para prevenir enfermedad pulmonar puede ser hasta del 0% ³². La vacuna se encuentra en la cartilla nacional de vacunación en México³⁹. En un meta-análisis realizado en 2002, se buscó identificar que tanto puede afectar la aplicación de la vacuna con BCG para la lectura de la prueba de tuberculina (PPD), en éste concluyeron los autores, que una medición mayor a 15 mm es más probable se trate de una infección tuberculosa, que un falso positivo por la vacunación. También, se observó que posterior a 15 años de la inmunización, el efecto de la BCG en el resultado de la PPD es menor ³³.

En ocasiones es necesario valerse del fenómeno de Booster o empuje, en el cual sólo hasta la segunda aplicación de tuberculina intradérmica (7-15 días después) ³⁷, la prueba es positiva, desenmascarando así un primer falso negativo. Esto se debe a la pobre respuesta local dada por una pequeña cantidad linfocitos sensibilizados en la circulación, es decir una respuesta inmunizara disminuida³⁴.

Ensayos de Liberación de Interferón Gamma

Los péptidos ESAT-6 (*Early secretory antigen target-6*) y CFP-10 (*culture filtrate protein-10*) son la base de este tipo de estudio. El QuantiFERON-Gold, una prueba tipo ELISA, mide la concentración de Interferón Gamma (IFN- γ) secretada en respuesta a la estimulación con los antígenos ESAT-6, CFP-10 y TB77 ⁹. Lo anterior conferiría una

mayor especificidad a los IGRAs en comparación con el PPD. No existe consenso en como incorporar estas pruebas en la práctica clínica⁴². Las guías NICE de Reino Unido sugieren un protocolo escalonado, utilizando los IGRAs como prueba confirmatoria; la CDC propone una sustitución del PPD por IGRAs.⁹ Sin embargo dada la incapacidad de detección de infección activa, su mayor costo (en comparación con el PPD) y mayor complejidad de realización, con pocas ventajas, la OMS no recomienda el reemplazo de otros estudios diagnósticos por IGRAs en países de bajos y medianos ingresos, especialmente con alta incidencia de TB y VIH ⁴⁰.

Pruebas de Amplificación de Ácidos nucleicos (NAATs)

La técnica de PCR, amplifica pequeñas cantidades de ADN, se utiliza para la detección de material genético de *M. Tuberculosis* en fluidos oculares, su baja sensibilidad además puede deberse a la búsqueda de genes únicos. La respuesta para esta limitación, fue la introducción del MPCR que detecta los genes IS6110, MPB64 y la proteína B, aumentando así su sensibilidad. Los estudios de PCRq detecta la reacción conforme ocurre, siendo sus principales ventajas la cuantificación de la carga bacteriológica y menor riesgo de contaminación. Gene Xpert MTB/RIF es una prueba de PCR en tiempo real que detecta ADN de *M. Tuberculosis* así como mutaciones en el gen *rpoB* responsables de la resistencia a la Rifampicina. Estas pruebas, aunque las más específicas, también tienen sus debilidades, con sensibilidades variables. La pequeña cantidad obtenible en las muestras sigue representando una gran limitación de las NAAT ⁹. La inmensa heterogeneidad en estas técnicas a nivel mundial, ha provocado que no exista estandarización de los *primers* utilizados para la detección del genoma de las micobacterias².

Pruebas bacteriológicas

El diagnóstico tradicional ha dependido de la detección de bacilos acido-alcohol resistentes con apoyo de la tinción de Ziehl-Neelsen. La sensibilidad es baja (se necesitan >5000 bacilos/ml en esputo), por lo que en fluidos oculares la probabilidad de tener una prueba positiva es menor ⁹.

El cultivo, en el medio de Lowenstein Jensen, es todavía considerado el estándar de oro, sin embargo, su realización es complicada y no puede realizarse en todos los

laboratorios microbiológicos, además; los resultados pueden tomar hasta 6-8 semanas⁹.

Histopatología

En caso de realizarse una biopsia, para realizar el diagnóstico se debe encontrar un granuloma, junto con células gigantes de Langerhans y la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes.¹⁵ Sin embargo esto raramente se realiza.

Estudios de imagen

Clásicamente los estudios de imagen para el apoyo diagnóstico de tuberculosis, se basa en estudios radiológicos pulmonares; Radiografías o Tomografía axial computada TAC de tórax. Sin embargo las lesiones sugestivas de actividad inflamatoria previa (linfadenopatía hiliar y fibrosis parenquimatosas) por Tb pueden no ser específicas. La utilidad de la TAC, un estudio más sensible, es como apoyo cuando las radiografías son no concluyentes ⁹. Se ha reportado una diferencia de sensibilidad de (68.8% vs 26.9%) entre ambos métodos de imagen ³⁰.

El Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS-1)¹⁵ es un estudio multicéntrico, internacional, en el cual se proponen los siguientes criterios diagnósticos para el diagnóstico de tuberculosis ocular:

Es necesario cumplir con los criterios 1 y 2, y al menos uno de los criterios 3 o 4:

1. Datos clínicos sugestivos de tuberculosis ocular
 - a) Uveitis anterior: granulomatosa o no granulomatosa, nódulos iridiados, granuloma de cuerpo ciliar.
 - b) Uveitis intermedia: granulomatosa o no granulomatosa, copos y/o bancos de nieve.
 - c) Uveitis posterior o panuveitis, tubercle coroideo, granuloma coroideo, absceso subretiniano, coroiditis serpinginosa-like.
 - d) Retinitis, vasculitis retiniana, neuroretinitis, neuritis óptica, endoftalmitis, panoftalmitis, escleritis.
2. Exclusión de otras causas de uveitis infecciosas o autoinmunes.
3. Documentación de micobacterias o su genoma:

- a) Baciloscopía o cultivo positivo en fluidos oculares
 - b) PCR positiva de fluidos oculares
 - c) Evidencia de enfermedad extra pulmonar activa (con baciloscopías o cultivos positivos en dichos sitios)
4. Estudios de corroboración
- a) PPD positivo (1ª aplicación o booster), mayor a 15 mm
 - b) Ensayo de liberación de interferón gamma positivo
 - c) Evidencia de lesiones activas o antiguas sugestivas de Tb en estudio de imagen (Radiografía o tomografía computada)

Clasificación

Ang et al. En 2016 propusieron diferentes categorías para la clasificación de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis ocular: Tuberculosis ocular definitiva; en casos en los cuales se pudo demostrar la micobacteria o su ADN de tejido o fluido ocular. Tuberculosis ocular presunta: En casos donde los estudios auxiliares (PPD, estudios de imagen pulmonares, ensayos de liberación de interferir gamma) fueron positivos y se obtuvo una respuesta favorable al tratamiento antituberculoso empírico^{5,9}. Por lo cual, se puede considerar que la inflamación intraocular es de origen tuberculoso, cuando los estudios inmunológicos/radiológicos son positivos, *sin necesidad* de estudios confirmatorios (PCR, histopatología), si la presentación clínica así lo sugiere, además de haberse excluido otras causas plausibles de la enfermedad¹⁵.

Dentro de los estudios de extensión que pueden ser útiles durante el manejo de estos pacientes, mayormente para descartar o para el seguimiento de complicaciones: se puede realizar un abordaje multimodal con uso de; fluorangiografía de retina (FAG), Tomografía de coherencia óptica (OCT), autofluorescencia, ecografía, angiografía con verde de Indocianina y ultrabiomicroscopia (UBM)¹⁵.

Tratamiento

La tuberculosis ocular es una causa específica de tuberculosis extra pulmonar que requiere tratamiento antifímico sistémico completo¹⁵, una causa tratable de uveitis⁴; sin

embargo existe una gran heterogeneidad en cuanto a criterios de inicio de tratamiento, el uso de corticoesteroides o inmunomoduladores ^{1,6,8,30}.

El manejo no está claro aún, dada la falta de evidencia y creación de guías clínicas para el tratamiento de pacientes con tuberculosis ocular; la toma de decisiones está influenciada por los fenotipos de la enfermedad así como de la zona geográfica en la que se presente la enfermedad. Con base en que el uso de terapia antituberculosa (TAT) en pacientes con tuberculosis ocular reduce hasta en un 75% las recurrencias, es que el papel de esta terapia está fundamentada. La decisión de iniciar TAT se da en conjunto por oftalmólogos, neumólogos e infectólogos, de acuerdo a protocolos locales de manejo. ¹¹ Se han descrito esquemas de tratamiento solamente con TAT (85% de éxito), TAT + esteroides (tópicos, paraoculares y sistémicos) (82%), TAT + inmunosupresores, TAT + esteroides + inmunosupresores (85% de éxito), sin que se haya demostrado diferencias estadísticamente significativas en su eficacia¹⁹.

Comúnmente la TAT se basa en un esquema de 2 meses de terapia de inducción con 4 fármacos antifímicos (, los cuales tienen cada uno un distinto mecanismo de acción contra *M. tuberculosis*:

- a) Isoniacida: prodroga que inhibe la síntesis del ácido micólico. Actividad bactericida de utilidad en la fase de inducción.
- b) Pirazinamida: Mecanismo poco conocido, reduce la duración del tratamiento.
- c) Rifampicina: Inhibe la subunidad b de la TB RNA polimerasa. Elimina tanto bacterias activas como latentes.
- d) Etambutol: inhibe la síntesis de arabinogalactano en la pared del bacilo. Se agrega para reducir la resistencia a la rifampicina.

Seguida de 4 meses de terapia de mantenimiento, con solo dos antifímicos (isoniazida, rifampicina), para evitar la resistencia bacteriana.

Se recomienda al menos una duración de 6-9 meses, mas el tratamiento puede extenderse como recortarse dependiendo de la respuesta del mismo así como la presentación de posibles efectos adversos que causen la no tolerancia al mismo.¹¹ Sin embargo sigue sin existir un consenso en cuanto a la duración más adecuada ²². Se ha reportado una tasa de abandono de hasta el 10.1%. ¹¹

Los esteroides son de utilidad en el tratamiento para disminuir el daño por la respuesta inflamatoria, así como para prevenir una respuesta de hipersensibilidad tardía por antígenos tuberculares²⁹. Estos deben ser iniciados concomitantemente o posterior al inicio de TAT prontamente, en pacientes con coroiditis serpinginosa tuberculosa, tuberculomas, coroiditis multifocal y unifocal ¹¹. En caso de recidiva de la inflamación con el reducción de dosis de los corticoesteroides, puede considerarse el uso de medicamentos ahorradores de esteroides. ¹¹

Según el grupo del *Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)* ³⁰, se considera remisión a la enfermedad inactiva (celularidad 0 / sin inflamación) por al menos tres meses posterior a un curso completo de terapia antituberculosa; se denominará cura a la enfermedad inactiva durante 24 meses posterior al término de la terapia antifímica ¹⁵.

La reacción paradójica, o reacción de Jarisch–Herxheimer ¹⁵, es la progresión de lesión/es activa/s o desarrollo de nuevas lesiones, en al menos 1 ojo, en pacientes que con tratamiento antituberculoso, en concomitancia con corticoesteroides sistémicos, que se presenta típicamente 3-8 semanas posterior al inicio del mismo, dicha respuesta ha sido reportada más en tuberculosis extra pulmonar ³⁶. Esta entidad debe identificarse correctamente, ya que no se trata de una falla o tratamiento o resistencia a antituberculosos, por lo que el tratamiento es meramente inmunosupresor con glucocorticoides ^{37, 27}.

Se considera falla a tratamiento cuando existe alguna de las siguientes: (1) persistencia o recurrencia de la inflamación dentro de los 6 meses de completar ATT (2) incapacidad para reducir los corticoesteroides orales a menos de 10 mg / día o corticoesteroides tópicos a menos de 2 gotas al día (3) inflamación recidivante que necesitó terapia inmunosupresora ahorradora de esteroides.^{1, 20}

En cuanto al tratamiento de las complicaciones, se cuenta con múltiples herramientas. Medicamentos anti-VEGF, así como la fotocoagulación retiniana con laser argón, pueden ser útiles para el tratamiento de la neovascularización o el edema macular quístico. Las cirugías electivas (i.e. facoemulsificación + colocación de lente intraocular) deben ser diferidas hasta el control de la inflamación²⁹.

2.2 Justificación

La tuberculosis es una enfermedad sistémica cuya prevalencia la cataloga como un importante problema de salud pública. Es relevante reconocer la presentación clínica ocular dada la morbilidad y posible mortalidad de este diagnóstico. No existen guías clínicas estandarizadas que describan el protocolo a seguir para diagnóstico y tratamiento de pacientes con tuberculosis ocular, por lo que existe una gran variabilidad en el manejo de estos pacientes. Este protocolo se presenta con la intención de establecer una línea de investigación para en un futuro, protocolizar el abordaje diagnóstico y de tratamiento en pacientes con tuberculosis ocular en el INR.

3. Protocolo de investigación

3.1 Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis ocular que recibieron tratamiento antituberculoso en el Instituto Nacional de Rehabilitación?

3.2 Hipótesis

H_i: Las características de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis ocular serán similares a las reportadas en la literatura.

H₀: Las características de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis ocular serán similares a las reportadas en la literatura.

3.3 Objetivos

3.3.1 Objetivo General

Describir las características de los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis ocular valorados en el servicio de oftalmología del INR desde el 2015 al 2020.

3.3.2 Objetivos específicos

- Identificar las principales características clínicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis ocular.
- Identificar las características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis ocular.
- Identificar los métodos diagnósticos utilizados para pacientes con tuberculosis ocular.
- Evaluar la respuesta a tratamiento sistémico antifímico y/o inmunosupresor.
- Identificar los tratamientos oftalmológicos; médicos y quirúrgicos utilizados en pacientes con tuberculosis ocular.

4. Metodología

Se revisaron los expedientes clínicos electrónicos completos en el SIAH (Sistema automatizado de Información Hospitalaria) de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis ocular a partir del 2015, posteriormente se vaciaron dichos datos en un software de hojas de cálculo (Excel, Microsoft). Para catalogar como tuberculosis ocular se utilizaron los criterios que en el COTS-11.

El abordaje de los pacientes fue realizado de la siguiente manera: La evaluación inicial incluyó historia clínica oftalmológica completa, agudeza visual mejor corregida (AVMC), biomicroscopía con lámpara de hendidura, toma de PIO con tonómetro de Goldman, evaluación de fondo de ojo y periferia con lente de 3 espejos, OCT y FA. Todos los casos se evaluaron de acuerdo a la clasificación del SUN, de manera personalizada, para determinar la causa de la uveítis. Se les solicitó: biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, PPD o PPD con boost (el cual se realizó en pacientes con PPD inicial negativo pero con alta sospecha clínica), radiografía de tórax, VDRL, FTabs, en caso de vasculitis; cANCA, pANCA, ANA, Ac Antifosfolípidos, ECA, calcio lizosima. Todos los pacientes se revisaron de forma semanal hasta la remisión del cuadro inflamatorio de 4 a 6 semanas; posteriormente se citaba al paciente cada mes. Todos fueron valorados por el servicio de Infectología del Instituto quien instauró tratamiento para tuberculosis de acuerdo a la actividad de la inflamación ocular: DOTBAL 60 dosis de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, y 4 meses de isoniacida y rifampicina, esto siendo monitoreado de manera diaria en un centro de salud.

De la misma manera, se tomó como referencia dicho estudio para los criterios de falla al tratamiento.¹ Se realizó estadística descriptiva de los pacientes que cumplan con estos criterios.

4.1 Diseño del estudio

Estudio retrospectivo observacional de una cohorte de pacientes con diagnóstico de tuberculosis ocular

4.2 Población

Pacientes enviados a la clínica de enfermedades inflamatorias del servicio de oftalmología del INR de 2015 a 2020.

4.3 Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Pacientes con diagnóstico de tuberculosis ocular presunta o definitiva.
3. Pacientes con un seguimiento mayor a seis meses.
4. Pacientes que hayan recibido DOTBAL.

4.4 Criterios de exclusión

1. Pacientes que cumplieran criterios para uveitis de cualquier otra etiología infecciosa o inmune.
2. Pacientes que no cumplieran con tratamiento antifímico (DOTBAL).
3. Pacientes con expediente clínico incompleto.

5. Resultados

A cinco años de seguimiento se encontró que 44 pacientes cumplían con los criterios para catalogarse como pacientes con tuberculosis ocular. De estos, 12 del sexo masculino (27.3%) y 32 del sexo femenino (72.7%). (Figura 1) El promedio de edad para hombres y mujeres fue de 58.01, al separarlo por sexo, el promedio de edad de presentación fue de 59.91 y 56.46 respectivamente.

SEXO				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Masculino	12	27.3	27.3	27.3
Femenino	32	72.7	72.7	100.0
Total	44	100.0	100.0	

Figura 1

La mayoría de los pacientes (63.63%) eran originarios de la Ciudad de México, con el resto, provenientes de diferentes partes de la República Mexicana. (Figura 2). El promedio de seguimiento de los mismos fue de 15.93 meses, con un tiempo diagnóstico en promedio de 17.12 meses posterior a su ingreso al Instituto Nacional de Rehabilitación.

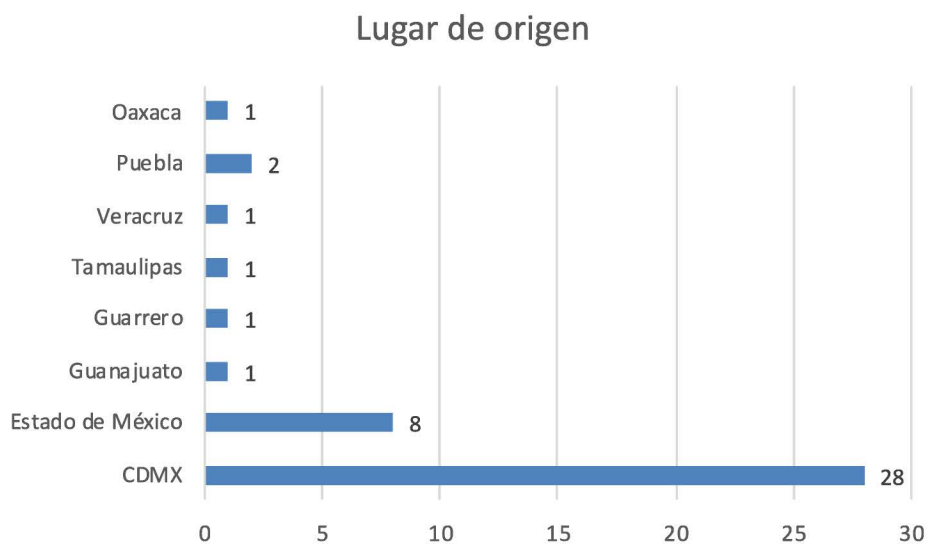


Figura 2

En cuanto a la agudeza visual (AV), en el ojo derecho la AV mejor corregida inicial promedio correspondió en la escala logMAR a .65, con 3 ojos en no percepción de luz (NPL), en el ojo izquierdo lo respectivo a .62, con una agudeza visual al momento de la última valoración de .53 y 1.10 (Figura 3).

		AVODI	AVODF	AVOII	AVOIF
N	Válido	41	43	44	43
	Perdidos	3	1	0	1
Media		.65	.53	.6205	1.1023
Error estándar de la media		.099	.098	.09521	.69342
Mediana		.30	.30	.3000	.2000
Moda		0	0	1.60	.00
Desviación estándar		.635	.643	.63156	4.54703
Varianza		.404	.413	.399	20.675
Rango		2	2	2.00	30.00
Mínimo		0	0	.00	.00
Máximo		2	2	2.00	30.00

Figura 3. AVODI Agudeza visual inicial ojo derecho, AVODF Agudeza visual final ojo derecho, AVOII Agudeza visual inicial ojo izquierdo, AVOIF Agudeza visual final ojo izquierdo.

La presentación clínica fue unilateral en 16 pacientes (36.3%) y bilateral en 28 (63.6%). Con presentación extrapulmonar en 38 (86.3%) pacientes y pulmonar sólo en 5 (11%) de ellos. La manifestación extrapulmonar más frecuente fue la ocular en un 75% de los pacientes, seguida de afectación pulmonar (11.4%), renal (4.5%), vertebral (4.5%), ósea y laringe (2.3% cada uno) (Figura 4).

Tipo de Tb	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ocular	33	75.0	75.0	75.0
Renal	2	4.5	4.5	79.5
Laringea	1	2.3	2.3	81.8
Vertebral	2	4.5	4.5	86.4
Pulmonar	5	11.4	11.4	97.7
Óseo	1	2.3	2.3	100.0
Total	44	100.0	100.0	

Figura 4

La uveítis anterior (Figura 5) fue la manifestación clínica más frecuente (59.1%), seguida de la uveítis posterior (54.5%) y la vasculitis (52.3%) (Figura 6). El 47.7% de los pacientes cursó con un cuadro de panuveítis.

En cuanto a la uveítis anterior, aquellos pacientes con depósitos retroqueráticos (47.7%), el 66% de estos eran gruesos, el 31% de los pacientes con sinequias posteriores, tenían sinequias de base amplia. De los pacientes con datos de vasculitis, el 60.8% tenía características oclusivas, mientras el 39.9% no cursó con eventos de oclusión vascular. Las manifestaciones menos frecuentes en esta cohorte fueron el granuloma coroideo, conjuntivas y coroiditis serpinginosa con una presentación en el 2.3% de los pacientes. (Figura 7).

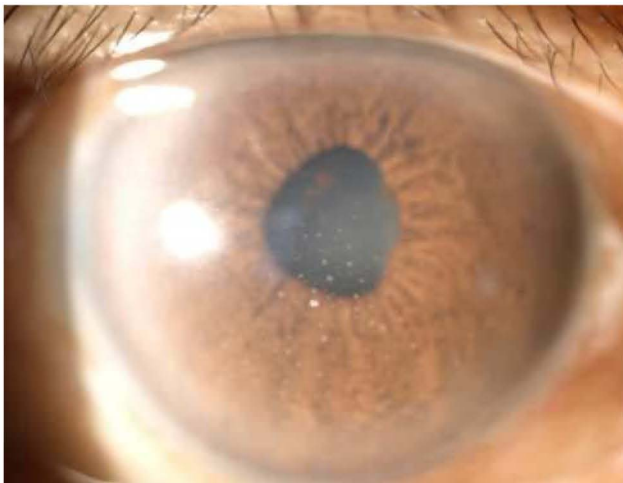


Figura 5: Fotografía clínica ojo derecho de un paciente con uveítis anterior secundaria a tuberculosis

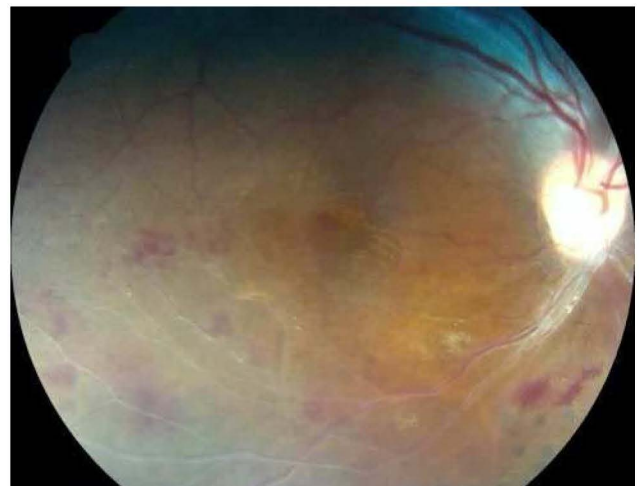


Figura 6: Fotografía clínica de fondo de ojo derecho de un paciente con vasculitis oclusiva secundaria a tuberculosis

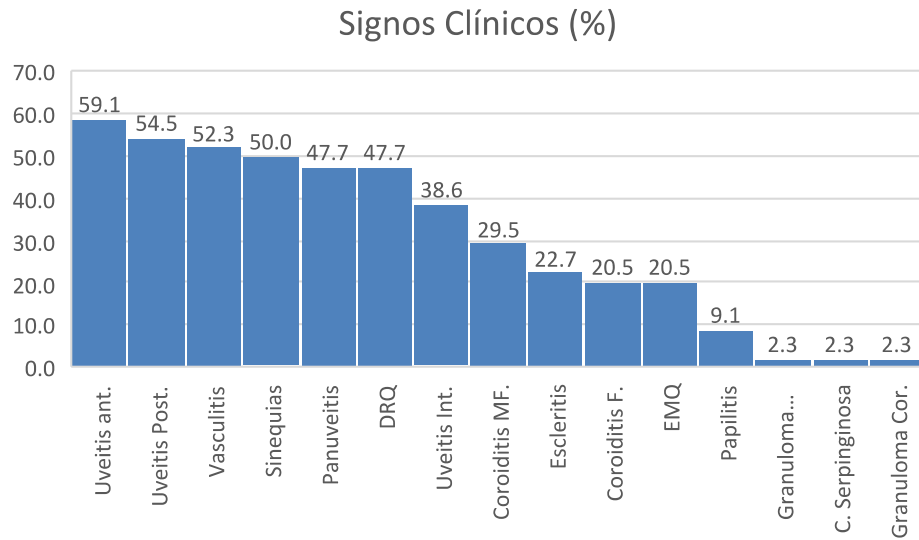


Figura 7

El diagnóstico presuntivo de tuberculosis fue dado inicialmente dado por el servicio de oftalmología en el 77% de los pacientes (lo que conllevó a interconsultar al servicio de Infectología para completar abordaje diagnóstico). El 13.63% de los pacientes fue enviado a valoración oftalmológica por dicho servicio. El 2.2% de los pacientes fue enviado por Otorrinolaringología y 6.8% fue referido de otra institución (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias) con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y probable afección ocular. El diagnóstico basado en la clínica, se confirmó con un PPD positivo lo cual sucedió en un 84% de los pacientes, con un promedio de tamaño de induración de 21.79mm. A los pacientes a los cuales se les realizó booster (n=6, 13%), con un PPD inicialmente negativo, el cual eventualmente fue positivo; se obtuvo un promedio de 18.5 mm de induración. A todos los pacientes se les realizó una radiografía de tórax, de los cuales el 22% presentó alguna alteración. Se realizó cultivo en 13% de los pacientes, de estos el 66% tuvo un resultado positivo. Al 6% de los pacientes se les realizó prueba de IGRA, con una positividad del 33%. Al 25% de los pacientes se les realizó BAAR con una positividad del 72%. Se realizó PCR al 15% de los pacientes, siendo positivo en acuoso en 28% de los casos y 14.7% en vítreo.

El 22% de los pacientes presentó una reacción paradójica en un promedio de 2.4 meses posterior al inicio de tratamiento antifímico. El 74.7% de los pacientes alcanzó la remisión tras el tratamiento antituberculoso y antiinflamatorio, con un tiempo de respuesta de 407 meses en promedio. Según los criterios el COTS (es decir, más de 24 meses de inactividad) el 15.9% de los pacientes puede entrar en el rubro de curación (tomando en cuenta que no todos los pacientes han cumplido 2 años de seguimiento).

Aunado al tratamiento antifímico y antiinflamatorios tópicos, el 68% necesitó inmunosupresión sistémica, el 63% (n=21) con prednisona (1 paciente además requirió bolos de metilprednisolona), 12% (n=4) se trató con antiinflamatorios no esteroideos. Se inició terapia con metrotexate en 9% de los pacientes (n=3) y a 1 de ellos (3.03%) se le aplicó adalimumab, estos últimos con un tiempo de respuesta en promedio de 3.5 meses.

6. Discusión

Haciendo el análisis retrospectivo de esta cohorte de pacientes, se revela la gran variedad en cuanto a las diferentes presentaciones que la tuberculosis ocular puede tener. Dentro de las ventajas que tiene este protocolo, se encuentra el abordaje interdisciplinario que se le da a los pacientes en esta institución, ya que son valorados por un experto en enfermedades inflamatorias oculares, así como médicos especialistas en enfermedades infecciosas y de misma manera, por médicos reumatólogos para poder descartar completamente alguna otra causa que pudiera explicar los hallazgos oftalmológicos.

De manera sorprendente, el granuloma coroideo, reportado comúnmente con la manifestación más común de la tuberculosis ocular, en nuestra cohorte resultó ser el signo oftalmológico con menor frecuencia. La presentación bilateral; tanto uveítis anterior, posterior, y la vasculitis fueron las presentaciones más comunes en nuestros pacientes, lo que sólo confirma que la Tuberculosis se comporta como la gran simuladora. Es importante recalcar que la mayoría de los pacientes no debutaron con enfermedad pulmonar, por lo que se debe buscar afectación en otras partes de la autonomía en caso de sospecha de tuberculosis ocular. La naturaleza de la variación en forma de presentación, puede estar aunada a rasgos propios de la población del estudio.

El diagnóstico de esta patología es de exclusión, por lo que se debe basar en la exploración clínica, así como apoyarse en estudios de extensión. Lo anterior está patente en el gran porcentaje de pacientes con reacción a la tuberculina positiva, aunada a un gran tamaño de induración, lo cual también se ha visto relacionado con la probabilidad de certeza diagnóstica. Así mismo, la respuesta a tratamiento antifímico en la mayoría de los pacientes es de gran importancia para corroborar la correcta determinación etiológica de la micobacteria en estos pacientes con enfermedad inflamatoria ocular.

El tratamiento agresivo ante la sospecha es de vital importancia para la función visual, la mayoría de nuestros pacientes tuvo terapia inmunosupresora, si el tratamiento

antituberculoso aislado de igual manera podría llevar a la mejoría clínica de los pacientes, va más allá de los propósitos del presente protocolo. Mientras tanto, se podría llegar a considerar que el manejo antiinflamatorio intensivo podría mejorar el pronóstico visual de los pacientes.

No existen guías clínicas estandarizadas que describan el protocolo a seguir para diagnóstico y tratamiento de pacientes con tuberculosis ocular. El diagnóstico se basa en la alta sospecha clínica y el uso de PPD como prueba diagnóstica en la mayoría de los casos o la confirmación de la bacteria en otros tejidos aunada a manifestaciones oculares. En un escenario clínico es poco frecuente contar con muestras de humor acuoso y humor vítreo para cultivo y PCR, por lo que se realizaron solo en una pequeña cantidad de los pacientes (cultivo;13%, PCR;15%), dichas muestras fueron tomadas en quirófano en pacientes que requerían cirugía ocular con sospecha diagnóstica de tuberculosis ocular y procesadas para cultivo y PCR para *Mycobacterium tuberculosis*. Las muestras se tomaron también en casos de diagnóstico difícil, en pacientes con factores de riesgo para tuberculosis, inmunosupresión o alta sospecha diagnóstica en caso de PPD negativo.

Dentro de las ventajas observadas en el manejo de los pacientes con tuberculosis ocular en el Instituto Nacional de Rehabilitación, cabe resaltar que: No existen estudios previos en donde el PPD con Boost se utilice de manera protocolizada para diagnóstico de tuberculosis ocular. Los pacientes son valorados por el servicio de Reumatología en caso de dolor articular, anticuerpos positivos, a dichos pacientes se les solicitó TAC de tórax y senos paranasales, por lo que así se excluyen a los pacientes a los que se les diagnosticó uveítis asociada a etiología autoinmune. De igual importancia, es que aquellos pacientes con PPD positivo, se les envió a valoración por el servicio de Infectología, donde médicos expertos en enfermedades infecciosas corroboraban el diagnóstico y se iniciaba el manejo antifímico con tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES), en 60 dosis. Todos los pacientes cumplieron el TAES completo; otorgado y monitorizado diariamente en su centro de salud, con vigilancia cada 2 meses por Infectología y mensual por oftalmología hasta completar tratamiento. La vigilancia estrecha en cuanto a la correcta dosificación y apego, es también de gran relevancia, para asegurar una aplicación correcta del mismo. Lo anterior es relevante

ya que en la literatura no se encontró algún otro estudio con dicho seguimiento de los pacientes. El presente estudio es valioso ya que se reportan un número considerable de pacientes abordados de forma multidisciplinaria, así como un intento de estandarización en su manejo. No existen guías clínicas estandarizadas para el manejo de la tuberculosis ocular. En ausencia de ensayos clínicos aleatorizados existe una gran variabilidad en el manejo de los pacientes con tuberculosis ocular, por lo que se necesitan más protocolos prospectivos para procurar estandarizar el mismo.

Dentro de las limitaciones del presente estudio, es su naturaleza retrospectiva. La revisión del expediente clínico electrónico se realizó por medio del SIAH; organizado por carpetas con base en la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998 del expediente electrónico que permite consultar todas las visitas del paciente a los diferentes servicios del hospital, así como todos los estudios y procedimientos practicados en las diferentes consultas. Sin embargo, los pacientes fueron agregados a la base de datos en la que se basó el presente estudio conforme se iban presentando los casos, por lo que se podría sugerir la construcción de una base mediante tecnologías de la información que actualice la base de datos de forma automática y prospectiva de forma que los resultados puedan evaluarse fácilmente.

Es necesario entonces realizar protocolos prospectivos para evaluar el mejor manejo posible para estos pacientes. Sin embargo, al identificar ciertos factores que parecieran favorecer la evolución de estos pacientes, el presente protocolo puede dar luz hacia el camino a seguir en estos probables estudios futuros. El presente estudio servirá como estudio piloto para establecer una línea de investigación en pacientes con tuberculosis ocular. También servirá como guía para protocolizar el diagnóstico y tratamiento en los pacientes que son atendidos en el INR

7. Conclusiones

La tuberculosis ocular es la gran imitadora, con gran variedad de manifestaciones tanto oculares como sistémicas, siendo en nuestra serie la uveítis anterior, uveítis posterior y la vasculitis las más frecuentes. Es importante entonces poder, como oftalmólogo, reconocer las diferentes alteraciones oftalmológicas, ya que el diagnóstico oportuno de esta enfermedad puede traer repercusiones a nivel sistémico. Por lo anterior se debe siempre procurar un manejo interdisciplinario con el bienestar del paciente siempre en mente. La posibilidad de afectación tuberculosa del ojo debe estar presente dentro de los diagnósticos diferenciales al haber excluido otras causas de inflamación ocular. La clínica y los estudios de extensión, en nuestra serie el más realizado fue la prueba de tuberculina, son los que finalmente llevan a la identificación de etiología tuberculosa. El tratamiento antifímico es indispensable, así como un tratamiento inmunosupresor agresivo puede ser de gran ayuda para el manejo de los pacientes con tuberculosis ocular, como se pudo observar en el presente protocolo en el cual el tratamiento fue estrictamente supervisado, lo que podría favorecer a la respuesta positiva al mismo, por la baja tasa de falla a tratamiento en nuestra serie. No existen guías sobre el manejo de los pacientes, lo que constituye un gran reto terapéutico por la gran cantidad de esquemas de tratamiento que existen, como se evidenció en este estudio. No se debe pasar por alto los beneficios que un abordaje entre múltiples disciplinas y profesionales de la salud, traen a los pacientes.

8. Referencias

1. Agrawal, R. Et al. (2017) Clinical Features and Outcomes of Patients With Tubercular Uveitis Treated With Antitubercular Therapy in the Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)–1. *JAMA Ophthalmology*. 135(12):1318-1327doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.4485
2. Agarwal, A. Et al. (2019) The Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1 Report 3: Polymerase Chain Reaction in the Diagnosis and Management of Tubercular Uveitis: Global Trends, Ocular Immunology and Inflammation, 27:3, 465-473, DOI: [10.1080/09273948.2017.1406529](https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1406529)
3. Gupta, A. Et al (2009) Ocular Signs Predictive of Tubercular Uveitis. *Am J Ophthalmol* 149 (4) 562–570. doi:10.1016/j.ajo.2009.11.020
4. Gupta, V. Et al (2015) Clinics of Ocular tuberculosis. *Ocular Immunology & Inflammation*; 23(1): 14–24. DOI: [10.3109/09273948.2014.986582](https://doi.org/10.3109/09273948.2014.986582)
5. Gupta, A. Et al (2014) Classification of Intraocular Tuberculosis. *Ocular Immunology & Inflammation*; (Online)): 1-7. DOI: [10.3109/09273948.2014.967358](https://doi.org/10.3109/09273948.2014.967358)
6. Lou; M, S. Et. al (2015) Diagnosis and Treatment for Ocular Tuberculosis among Uveitis Specialists: The International Perspective. *Ocular Immunology & Inflammation*, 2015; 23(1): 32–39. DOI: [10.3109/09273948.2014.994784](https://doi.org/10.3109/09273948.2014.994784)
7. Cecilia Lee, Rupesh Agrawal & Carlos Pavesio (2016) Ocular Tuberculosis—A Clinical Conundrum, *Ocular Immunology and Inflammation*, 24:2, 237-242, DOI: [10.3109/09273948.2014.985387](https://doi.org/10.3109/09273948.2014.985387)
8. Agrawal R, Gunasekeran DV, Raje D, et al. (2018); for the Collaborative Ocular Tuberculosis Study Group. Global variations and challenges with tubercular uveitis in the Collaborative Ocular Tuberculosis Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 59:4162–4171. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24102>
9. Ang M. Et al. (2016): Diagnosis of Ocular Tuberculosis, *Ocular Immunology and Inflammation*, DOI: [10.1080/09273948.2016.1178304](https://doi.org/10.1080/09273948.2016.1178304)
10. Rathinam, S. (2018) Mycobacterial Infections. In Schachat, Andrew P. (Ed.) *Ryan's Retina*)pp. 1857-1663.

11. Agrawal, R. (2020). Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Guidelines on the Management of Tubercular Uveitis Report 1. *Ophthalmology*. 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.01.008>
12. Ang M, Chee S-P. (2017) Controversies in ocular tuberculosis. *Br J Ophthalmol* 2017;101:6–9. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309531
13. Albert. D. Raven, M. (2016) Ocular tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2016 November ; 4(6): . doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0001-2016.
14. Wroblewski, K. Et al. (2011) Ocular Tuberculosis: A Clinicopathologic and Molecular Study. *Ocular Tuberculosis: A Clinicopathologic and Molecular Study*. *Ophthalmology* 2011;118:772–777. doi:10.1016/j.ophtha.2010.08.011
15. Agrawal et al for the Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) Group (2019): Standardization of Nomenclature for Ocular Tuberculosis – Results of Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) Workshop, *Ocular Immunology and Inflammation*, DOI: 10.1080/09273948.2019.1653933
16. Ang M, Nguyen HV, Kiew SY, et al. Cost-effectiveness of alternative strategies for interferon- γ release assays and tuberculin skin test in tuberculous uveitis. *Br J Ophthalmol* 2015;99:984–989. <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306285>
17. Ortega-Larrocea, (2003) G. Et al. Nested Polymerase Chain Reaction for Mycobacterium tuberculosis DNA Detection in Aqueous and Vitreous of Patients with Uveitis. *Archives of Medical Research* 34 116–119. doi:10.1016/S0188-4409(02)00467-8
18. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 . Licence: CCBY-NC-SA3.0IGO.
19. Kee. A, et al (2016) Anti-tubercular therapy for intraocular tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Survey of Ophthalmology*, 61(5), 628-653. <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.03.001>
20. Agrawal, R. The Role of Anti-tubercular Therapy in Patients with Presumed Ocular Tuberculosis *Ocular Immunology & Inflammation*, 2015; 23(1): 40–46. DOI: 10.3109/09273948.2014.986584

21. Tenorio-Guajardo. (2014) Tuberculosis ocular. Serie de casos en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2014;77(1):17-23.
22. Faiz, S. (2015) Ocular tuberculosis: current perspectives. *Clinical Ophthalmology* 2015;9 2223–2227. <http://dx.doi.org/10.2147/OPHTH.S65254>
23. Dutta Majumder P, Biswas J, Gupta A. (2019) Enigma of serpiginous choroiditis. *Indian J Ophthalmol* 2019;67:325-33. DOI: http://10.4103/ijo.IJO_822_18
24. Emmett T. et al (2015) Tuberculous Uveitis, *Ocular Immunology and Inflammation*, 23:1, 2-6, DOI: 10.3109/09273948.2014.1004016
25. Kaza, H. Et al (2020) Clinical Predictors of tubercular retinal vasculitis in a high-endemic country. *Retina*. (Online). Advance on-line publication. Descargado en <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=ovftu&NEWS=N&AN=00006982-900000000-95861>. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002829>
26. Gunasekeran. THE COLLABORATIVE OCULAR TUBERCULOSIS STUDY (COTS)-1. A Multinational Review of 251 Patients With Tubercular Retinal Vasculitis *Retina*. (Online) 2018
27. Basu, S. Et al (2013) Progressive ocular inflammation following anti- tubercular therapy for presumed ocular tuberculosis in a high-endemic setting *Eye*. 27, 657–662; doi:10.1038/eye.2013.5
28. Agrawal, A. ,(2018): The Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1: A Multinational Description of the Spectrum of Choroidal Involvement in 245 Patients with Tubercular Uveitis, *Ocular Immunology and Inflammation*, DOI: 10.1080/09273948.2018.1489.
29. Agarwal, M. Shirastav, A. (2017) An Update on Tubercular Uveitis. *J Clin Exp Ophthalmol* 2017, 8:5 DOI: 10.4172/2155-9570.1000676
30. Testi, I. Et al (2019): Tubercular Uveitis: Nuggets from Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1, *Ocular Immunology and Inflammation*, DOI: 10.1080/09273948.2019.1646774
31. Goyal JL, et al., (2015) Ocular manifestations of tuberculosis, *Indian Journal of Tuberculosis*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijtb.2015.04.004>

32. Fine P, Carnelro IA, Milstien JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG immunization programmes. WHO discussion document. V&B 99.23. (Online): who.int/vaccine_research/documents/en/bcg_vaccines.pdf.
33. Wang L, et al. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements [corrección en *Thorax*. 2003 Feb;58(2):188.]. *Thorax*. 2002;57(9):804-809. doi:10.1136/thorax.57.9.804
34. Surajit Nayak, Basanti Acharjya. (2012) Mantoux test and its interpretation Indian Dermatol Online J.; 3(1): 2–6. doi: 10.4103/2229-5178.93479
35. Furin, J et al (2019) Tuberculosis. *The Lancet*. (Online) DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30308-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30308-3).
36. Ganesh et al. (2019) Paradoxical reactions in ocular tuberculosis. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection* (2019) 9:19 <https://doi.org/10.1186/s12348-019-0183-x>
37. Fernández-Fúnez, Á.. Respuesta paradójica durante el tratamiento tuberculostático en pacientes inmunocompetentes. *Medicina Clínica*, 133(16), 637–643. (2009) doi:10.1016/j.medcli.2008.12.020
38. Casante J t al Diagnóstico de la infección tuberculosa Diagnosis of tuberculosis infection *An. Sist. Sanit. Navar. An. Sist. Sanit. Navar.* 2007; 30 (Supl. 2): 49-65.
39. Secretaria de salud (2015) Esquema nacional de vacunación. (Online) <https://www.gob.mx/salud/articulos/esquema-de-vacunacion>
40. World Health Organization. USE OF INTERFERON- γ RELEASE ASSAYS (IGRAs) IN TUBERCULOSIS CONTROL IN LOW- AND MIDDLE-INCOME SETTINGS Policy Statement 2011. WHO/HTM/TB/2011.17
41. Pai, M., Behr, M., Dowdy, D. *et al.* Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers* **2**, 16076 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>
42. S. Trad, B. Bodaghi & D. Saadoun (2018) Update on Immunological Test (Quantiferon-TB Gold) Contribution in the Management of Tuberculosis-Related Ocular Inflammation, *Ocular Immunology and Inflammation*, 26:8, 1192-1199, DOI: 10.1080/09273948.2017.1332232