



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS
DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA “FUNDACIÓN
CONDE DE VALENCIANA”**

**Tuberculosis ocular. Reto diagnóstico y
resultados clínicos en población
mexicana.**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA**

PRESENTA:

ERICK REBOLLEDO ENRÍQUEZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. MIGUEL PEDROZA SERES



CIUDAD DE MÉXICO

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Índice General

Índice General	2
Presentación	
1. Introducción	3
2. Protocolo de Investigación	
2.1 Pregunta de investigación.....	6
2.2 Justificación	6
2.3 Hipótesis	6
2.4 Objetivos generales	6
2.5 Objetivos específicos	7
2.6 Diseño del estudio	7
3. Materiales y Métodos	8
3.1 Población	9
3.2 Lugar de estudio	9
3.3 Criterios de selección	
3.3.1 Criterios de inclusión.....	9
3.3.2 Criterios de no inclusión	10
4. Análisis estadístico	
4.1 Variables del estudio.....	11
4.2 Análisis estadístico	11
5. Resultados	13
6. Discusión	18
7. Conclusiones	21
8.- Apéndices	
1 Aspectos éticos	22
2 Aspectos de bioseguridad	22
3. Financiamiento de la investigación	22
4 Declaración de conflictos de intereses de los investigadores	22
5 Cesión de derechos.....	23

Presentación

1. Introducción.

La tuberculosis es una enfermedad sistémica de etiología infecciosa con una distribución global con alta incidencia en países en vías de desarrollo. Es considerada una de las causas más frecuentes de morbimortalidad a nivel mundial. Se considera que la uveítis de etiología tuberculosa es la manifestación oftalmológica más frecuente de la tuberculosis. Donahue (1967) y Badrinath (1996) reportaron una incidencia de 1.4% y 1.39% respectivamente de uveítis secundaria a mycobacterium tuberculosis en pacientes diagnosticados con enfermedad sistémica. Representa el 0.3 al 0.5% de todos los casos de uveítis en centros de tercer nivel de Estados Unidos (4) Se han reportado cifras más altas en países considerados endémicos para infecciones por mycobacterium tuberculosis tales como India, Indonesia y Nigeria. Sin embargo estas estadísticas pueden no reflejar la prevalencia real de uveítis atribuibles a mycobacterium tuberculosis debido a la dificultad para realizar el diagnóstico. La variabilidad en la presentación clínica; la falta de uniformidad en los criterios diagnósticos; la ausencia de la disponibilidad de pruebas más específicas para determinar la presencia del bacilo de la tuberculosis y sobre todo, la inexperiencia por parte del clínico en cuestión, hace del diagnóstico un reto en la práctica clínica.

Un artículo de revisión publicado en el 2008 sugiere lineamientos para el diagnóstico de uveítis de etiología tuberculosa basado en la presentación clínica, aislamiento de mycobacterium tuberculosis en fluidos oculares, la búsqueda intencionada en la exploración física de involucro sistémico, la exclusión sistematizada de otras causa de uveítis y/o la respuesta terapéutica positiva a la administración de un tratamiento antifímico adecuado (3). De acuerdo a esto, la presencia de un cuadro clínico compatible con micobacterium tuberculosis aunado a una prueba cutánea de la tuberculina positiva (PPD o método de Mantoux), sugiere un diagnóstico presuntivo de tuberculosis ocular haciendo necesario el tratamiento antifímico. Únicamente el aislamiento directo del bacilo o su ADN confirman el diagnóstico.

La uveítis por tuberculosis es intraocular y la mayor parte de las veces involucra estructuras delicadas que son difíciles o imposibles de biopsiar (3). Aunado a lo

previamente mencionado, la mayoría de los cultivos y PCR obtenido de muestras oculares son frecuentemente negativas. Corroborar que estos resultados sean verdaderos negativos, falsos negativos o simples negativos por mala técnica o porque simplemente el cuadro clínico es secundario a una respuesta inflamatoria en contra de antígenos de mycobacterium tuberculosis en oposición a una verdadera infección intraocular, es generalmente imposible de determinar. La obtención de fluidos intraoculares para su estudio también se encuentra limitado por el pequeño volumen de la muestra y la baja concentración de bacilos frecuentemente encontrados, siendo considerada una estrategia diagnóstica poco eficaz (7).

La prueba cutánea de la tuberculina es el estudio más utilizado en todo el mundo por su bajo costo y alta disponibilidad. Ésta prueba cutánea representa una reacción de hipersensibilidad tipo IV retardada mediada por linfocitos T que hayan sido expuestos a alguna micobacteria posterior a la inyección intradérmica de una mezcla de más de 200 proteínas derivadas de M. tuberculosis. Sin embargo, su aplicación tiene limitada sensibilidad y especificidad. Se han reportado resultados falsos positivos en pacientes expuesto a otros tipos de micobacterias tales como mycobacterium bovis y en pacientes vacunados con Bacillus Calmette-Guerin (BCG) con los que generalmente existe una reacción cruzada. Se pueden obtener falsos negativos hasta en el 50% de los pacientes con inmunosupresión, síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida así como en pacientes con tuberculosis diseminada (8).

Actualmente, la secuenciación genómica de mycobacterium tuberculosis ha permitido identificar regiones específicas del material genético que otras micobacterias carecen. Esto ha permitido desarrollar nuevas tecnologías que puede evaluar la respuesta de infocitos T a antígenos específicos de M. tuberculosis tales como el blanco-6 antigénico secretor (secretory antigenic target-6) y la proteína- 10 (protein-10) mediante la cuantificación de interferón gamma sobrenadado o el número de linfocitos T productores de interferón gamma.

Mediante la utilización del ensayo inmunoabsorbente directo ligado a enzimas (ELISA), se ha llegado a desarrollar un método que mide la cantidad de interferón gamma secretado por parte de los linfocitos T en respuesta a M. tuberculosis llamado QuantiFERON-TB

Gold (Cellestis, Valencia, California, USA), uno de los más usados actualmente en el mercado.

Los ensayos de liberación de interferón gamma (Interferón gamma release assays o IGRAs) son más específicos que la prueba cutánea a la tuberculina ya que son menos propensas a falsos positivos asociados a la vacuna de la BCG o a la exposición de micobacterias ambientales. Es además, más sensible en ciertos grupos poblacionales tales como niños, pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y otras causas de inmunosupresión. Actualmente el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos ha recomendado los ensayos de liberación de interferón gamma como una alternativa a la prueba cutánea a la tuberculina en la evaluación diagnóstica de la tuberculosis latente. Desde el 2006, el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica de Inglaterra ha sugerido su uso para confirmar resultados positivos obtenidos mediante la prueba cutánea a la tuberculina (9,10).

Actualmente existe evidencia insuficiente para proponer a la cuantificación de interferón gamma como prueba estándar en el abordaje diagnósticos de pacientes con diagnóstico presuntivo de tuberculosis ocular. Algunos autores argumentan que ni la prueba cutánea de la tuberculina ni los ensayos de liberación de interferón gamma son herramientas útiles en la evaluación diagnóstica de la mayoría de los casos de uveítis en donde la tuberculosis tiene una prevalencia baja, especialmente en pacientes inmunocompetentes. La justificación a dicha aseveración radica en la alta probabilidad de que los resultados positivos sean realmente falsos positivos, y los resultados negativos realmente sean negativos. Esto pudiera ser distinto en países endémicos o con una alta prevalencia de la enfermedad. Tal es el caso de México, donde al tener una prevalencia más alta de tuberculosis sistémica, la probabilidad pre prueba de tuberculosis resultaría mayor.

Actualmente no existen estudios que comparen los resultados clínicos de pacientes diagnosticados con ensayos de liberación de interferón gamma y los pacientes diagnosticados con prueba cutánea de la tuberculina posterior al tratamiento con antifímico.

2. Protocolo de Investigación.

2.1 Pregunta de Investigación

¿ Los ensayos de liberación de interferón gamma incrementan nuestro nivel de certeza en el diagnóstico de uveítis por tuberculosis?.

2.2 Justificación.

Desde la llegada de los ensayos de liberación de interferón gamma en el diagnóstico de la tuberculosis ocular a México, desconocemos si ha incrementado nuestro nivel de certeza en el diagnóstico de tuberculosis ocular; si ha tenido un impacto en el mejor control de la enfermedad; mejor agudeza visual de nuestros pacientes; y una reducción en las complicaciones asociadas.

Se desconocen las principales formas de presentación de la tuberculosis ocular en México, sus manifestaciones clínicas, la prevalencia y los resultados clínicos posterior a la instauración del tratamiento oftalmológico y sistémico, así como sus secuelas.

2.3 Hipótesis

Al ser considerado México como una población con una alta prevalencia de tuberculosis sistémica, la llegada de los ensayos de liberación de interferón gamma, permite incrementar nuestro nivel de certeza en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis ocular y con ello disminuye el número de complicaciones asociadas a su progresión.

2.4 Objetivo General

Comparar los resultados visuales, el estatus inflamatorio y el número de complicaciones posterior al tratamiento con antifímicos de los pacientes diagnosticados con prueba cutánea a la tuberculina (PPD) y de los pacientes diagnosticados con ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA, por sus siglas en inglés).

2.5 Objetivos específicos

- 1.- Describir las manifestaciones clínicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis ocular en el instituto de oftalmología “Fundación Conde de Valenciana” I.A.P y su evolución clínica en un periodo de 10 años.
- 2.- Conocer la incidencia de tuberculosis ocular en nuestro Instituto.
- 3.- Conocer la principal forma de presentación clínica y sus distintas variables.
- 4.- Conocer el manejo médico y el esquema de antifímicos empleados en su tratamiento.
- 5.- Comparar los resultados visuales y el estatus inflamatorio posterior al tratamiento con antifímicos de los pacientes diagnosticados con ensayos de liberación de interferón gamma contra aquellos pacientes que no lo fueron (prueba cutánea a la tuberculina, respuesta terapéutica a antifímicos favorable, tuberculosis sistémica asociada).
- 6.- Determinar si los ensayos de liberación de interferón gamma tienen un papel en el diagnóstico de tuberculosis ocular en México.
- 7.- Comparar la evolución clínica de los pacientes con diagnóstico presuntivo de tuberculosis ocular que no recibieron tratamiento antifímico con los que si lo recibieron.
- 8.- Determinar las principales causas por la cual los pacientes no recibieron tratamiento con antifímicos.

2.6 Diseño del estudio

- ✓ Estudio observacional, analítico y prospectivo (por el orden de las variables causa-efecto, retrospectivo en la forma de recaudar los datos).
- ✓ Cohorte de pacientes con tuberculosis ocular.

3. Material y métodos.

Se revisaron los expedientes médicos de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis ocular de Enero del 2004 a Diciembre del 2014 en el Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana” Ciudad de México.

El diagnóstico se basó en la presencia de datos clínicos sugestivos de tuberculosis ocular y se dividió en casos confirmados y presuntivos de acuerdo a los siguientes criterios:

1.- Casos confirmados: Se consideraron casos confirmados a aquellos pacientes en quienes se aisló el bacilo de la tuberculosis o su ADN en muestras oculares (humor acuoso, humor vítreo biopsia conjuntival, etc.).

2.- Casos presuntivos: Se consideraron como presuntivos a aquellos pacientes que tuvieron un resultado positivo en la prueba cutánea a la tuberculina, ensayo de liberación de interferón gamma, se diagnosticaron tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, o tuvieron una respuesta clínica favorable a la instauración terapéutica de 4 antituberculosos de primera línea por al menos 4 semanas.

Signos clínicos

Uveítis Anterior	1.- Granulomatosa 2.- No granulomatosa 3.- Nódulos en iris 4.- Tuberculoma en cuerpo ciliar
------------------	--

Uveítis intermedia	1.- Granulomatosa 2.- No granulomatosa con exudados organizados en pars plana/ úvea periférica.
--------------------	--

Panuveitis y uveítis posterior

- 1.- Tuberculo coroideo
- 2.- Tuberculoma coroideo
- 3.- Absceso subretiniano
- 4.- Coroiditis similar a serpinginosa.

Retinitis y vasculitis de retina

Neuroretinitis y neuropatía óptica

Endoftalmitis y panoftalmitis

3.1 Población:

Pacientes que acudan al servicio de enfermedades inflamatorias oculares y que sean diagnosticados con tuberculosis ocular presuntiva o confirmada.

3.2 Lugar de estudio:

Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana” I.A.P.

3.3 Criterios de selección

3.4.1 Criterios de inclusión:

- 1.- Se incluyeron a todos los pacientes diagnosticados con tuberculosis ocular que no tuvieran evidencia clínica de otras posibles etiologías.
- 2.- Pacientes que cuenten con historial clínico completo.
- 3.- Pacientes con un periodo de seguimiento mínimo de 4 semanas desde el inicio del tratamiento médico.

3.4.2 Criterios de no inclusión:

- 1.- Evidencia clínica de otras posibles etiologías que pudiesen sesgar los resultados.
- 2.- Expedientes incompletos.

4. Análisis Estadístico.

4.1 Variables de estudio

- Sexo.
- Edad (meses, años).
- Agudeza visual mejor corregida.
- Motivo de consulta.
- Celularidad en cámara anterior.
- Celularidad en cámara posterior.
- Complicaciones derivadas de la uveítis.
- Medicación tópica.
- Medicación sistémica.
- Inmunidad (si existe inmunosupresión de cualquier etiología).
- Tiempo de seguimiento.
- Número de medicamentos antifímicos.

4.2 Análisis estadístico

Hipótesis nula: Los pacientes diagnosticados mediante ensayo de liberación de interferón gamma tendrán la misma respuesta al tratamiento antifímico que los pacientes diagnosticados por otros métodos. Dicha respuesta será evaluada según:

- 1.- Agudeza visual.
- 2.- Número de complicaciones.
- 3.- Respuesta inflamatoria.

Hipótesis alterna: Los pacientes diagnosticados mediante ensayo de liberación de interferón gamma responderán mejor al tratamiento antifímico que los pacientes diagnosticados por otros métodos. Dicha respuesta será evaluada según:

- 1.- Agudeza visual.
- 2.- Número de complicaciones.
- 3.- Respuesta inflamatoria.

Se utilizó un alfa unilateral del 0.05%.

Para determinar la significancia de la asociación se empleara el test exacto de Fisher y tablas de contingencia.

5. Resultados.

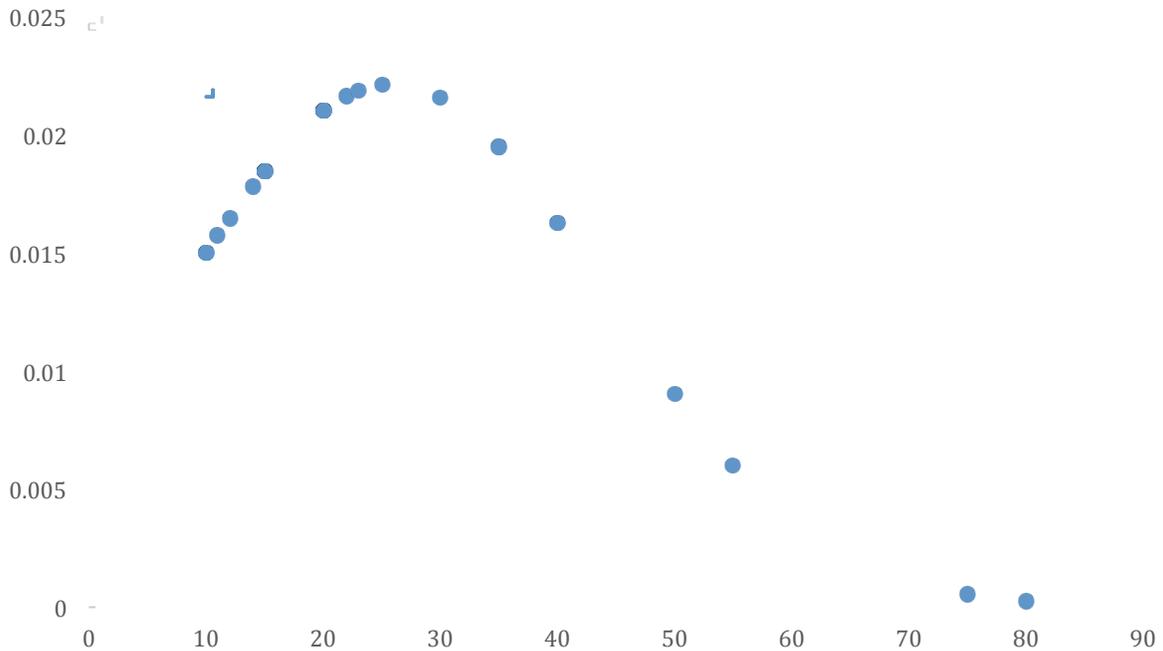
Durante un periodo de seguimiento a 10 años, se revisaron a 4493 pacientes con enfermedades inflamatorias oculares, de los cuales 56 pacientes (75 ojos) fueron diagnosticados con tuberculosis ocular, encontrando una incidencia de 1.2%. El tiempo de seguimiento fue variable con una media de 18.25 ± 28.8 meses. No existió diferencia en cuanto al sexo afectado (52% mujeres, 48% hombres) y la edad promedio del inicio de los síntomas fue de 46 años en ambos grupos (hombres 46.19 ± 19.04 , mujeres 46.88 ± 20.01). La principal molestia por la cual consultaron nuestro instituto fue: baja visual (57% de los casos), seguido de ojo rojo (21%) y dolor ocular (11%). Los fenómenos entópticos como miodesopsias y fopsias representaron las molestias iniciales en el 11% de los pacientes.

La manifestación clínica más frecuente fue la panuveítis en el 41.46% de los casos, seguida de la uveítis posterior (17.07%), uveítis anterior no granulomatosa (12.19%), escleritis (10.98%), esclerouveítis (7.32%), uveítis anterior granulomatosa (6.10%), uveítis intermedia (2.44%), queratouveítis y epiescleritis (2.44%). Solo a dos pacientes fueron positivos para ADN de *mycobacterium tuberculosis*, mismos que fueron considerados como casos confirmados de tuberculosis ocular. Los otros 54 pacientes fueron considerados casos presuntivos.

Se diagnosticó tuberculosis extraocular en 6 pacientes (dos meníngeas, una pulmonar, una genital, una urinaria y una más con tuberculosis pulmonar e intestinal).

La prueba cutánea a la tuberculina (PPD) fue la principal prueba diagnóstica en 48% de los pacientes, seguido del ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) en 35%. El resto de los pacientes fueron diagnosticado mediante un cuadro clínico compatible con tuberculosis ocular, y radiografía sugestiva de tuberculosis pulmonar o el aislamiento del bacilo en algún aparato o sistema. La induración media de la prueba cutánea a la tuberculina fue de 25.87 ± 18 mm (*gráfica 1*). Se encontró una induración positiva mayor a 10 mm y menor a 20 mm en 35% de los

pacientes, entre 20 mm y 60 mm en 55% de los pacientes y mayor de 60 mm en 10% de los pacientes a quienes se les realizó dicha prueba.



Gráfica 1. Distribución y positividad de los pacientes a la prueba cutánea a la tuberculina.

Dentro del grupo de pacientes diagnosticados por medio de prueba cutánea a la tuberculina, dos de ellos se encontraban bajo tratamiento con esteroides a dosis de inmunosupresión por las siguientes comorbilidades: Artritis reumatoide (paciente con antecedente de tuberculosis vaginal y cuadros de esclerouveitis recidivantes), penfigoide de membranas mucosas (debutó con cuadro de panuveitis).

En los 56 pacientes, el régimen antifímico preferido fue isoniazida en monoterapia hasta en el 30%, seguido de la terapia combinada de cuatro medicamentos de primera línea (isoniazida/rifampicina/pirazinamida/etambutol) en el 25% de los pacientes. Cabe mencionar que la terapia antifímica más utilizada en pacientes diagnosticados por medio del ensayo de liberación de interferón gamma fue isoniazida en monoterapia en el 72% de los pacientes, y la terapia con cuatro medicamentos en el 46 % de los casos de los pacientes diagnosticados principalmente por PPD.

Un total de 14 pacientes no recibieron tratamiento antifímico. A dos de ellos no se les autorizó el tratamiento por parte de la secretaría de salud en ausencia de un foco infeccioso pulmonar o extraocular, el resto perdió seguimiento en el proceso de autorización del tratamiento.

Todos los pacientes diagnosticados con tuberculosis recibieron tratamiento convencional a base de cicloplégicos y antiinflamatorios esteroideos a criterio del médico tratante. La actividad inflamatoria mejoró en 79% de los pacientes que recibieron tratamiento antifímico, comparado con 14% de los pacientes que mejoraron con tratamiento convencional sin antifímicos ($P < 0.001$). Tabla 1. La agudeza visual, se estabilizó, o mejoró dos o más líneas de visión en la última consulta en el 49% y 33% de los pacientes tratados con antifímicos respectivamente.

Tabla 1. Actividad inflamatoria ocular en 56 pacientes.

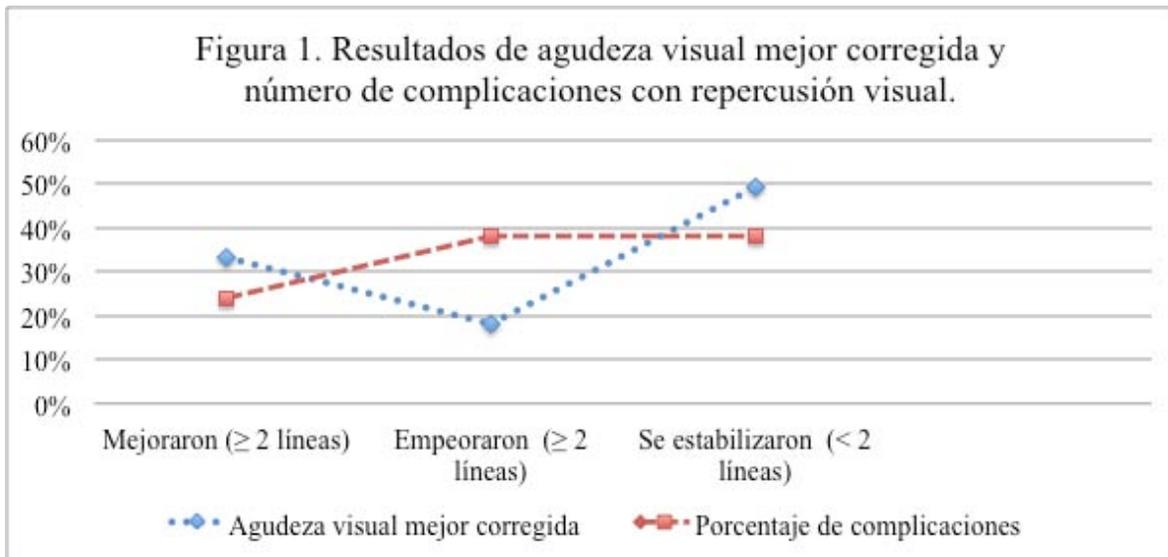
	Con mejoría de la actividad	Sin mejoría de la actividad
Sin tratamiento antifímico	14%	86%
Con tratamiento antifímico	79%	21%

Ambos grupos recibieron tratamiento cicloplégico y antiinflamatorio esteroideo convencional ($P < 0.001$)

Tabla 2. Agudeza visual mejor corregida en pacientes tratados con antifímicos.

	Mejoría (≥ 2 líneas)	Pérdida (≥ 2 líneas)	Estabilidad (< 2 líneas de diferencia)
Con antifímicos por más de 4 semanas.	33%	18%	49%

Una peor agudeza visual se correlacionó con un incremento en el número de complicaciones con repercusión visual tales como desprendimientos de retina, catarata, edema macula y opacidad de medios ($P = 0.043$) Figura 1.



Al comparar al grupo de pacientes diagnosticado con ensayo de liberación de interferón gamma con los pacientes diagnosticados primordialmente con prueba cutánea de la tuberculina, no hubieron diferencias estadísticamente significativas en la mejoría de la actividad inflamatoria entre ambos grupos (89% vs 71%). Se requirió esteroide sistémico para controlar la actividad inflamatoria en 20% y 22% de los pacientes diagnosticados con IGRA y PPD respectivamente.

Al ser tratados con antifímicos, los pacientes con tuberculosis ocular diagnosticados por medio de ensayos de liberación de interferón gamma mejoraron dos o más líneas de visión en la última consulta en 42%, comparado con un 26% de los pacientes que fueron diagnosticados primordialmente por medio de PPD ($P= 0.020$). Un peor resultado visual fue también observado en el segundo grupo ($P=0.033$) *Figura 2*.

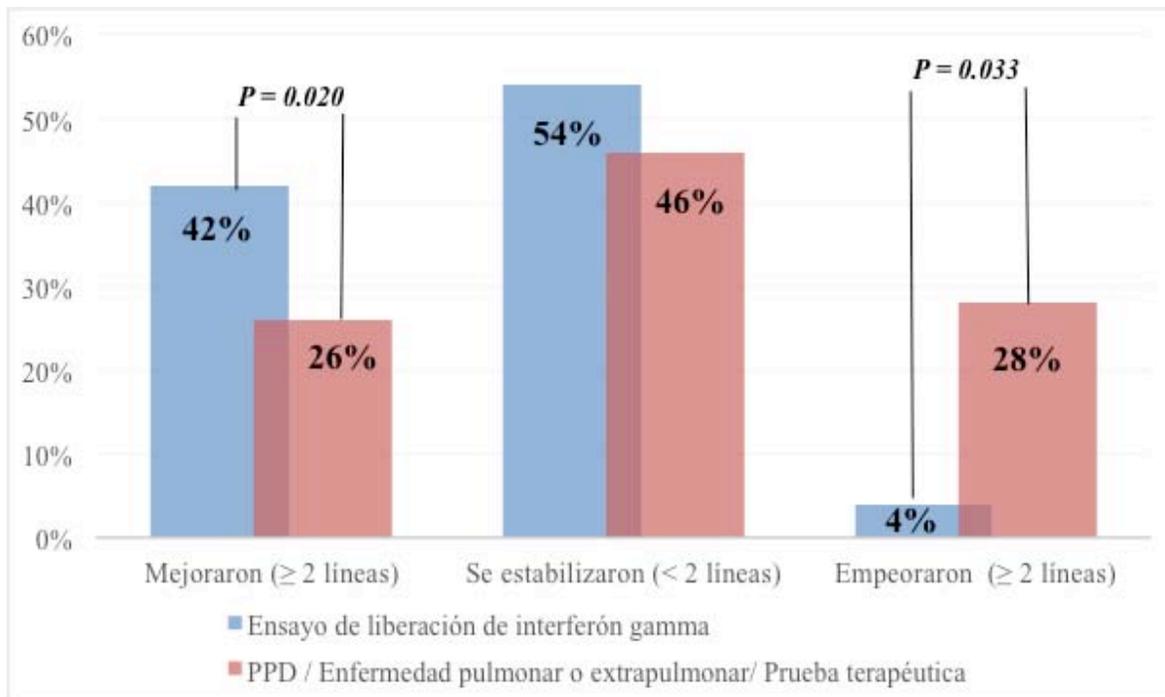


Figura 2. Resultados visuales de pacientes en ambos grupos al final del seguimiento.

La principal complicación de los pacientes con tuberculosis ocular fue catarata (23.4%), seguido de sinequias posteriores (19.5%), edema macular quístico (7.8%) y desprendimiento de retina (7.8%).

Tabla 3. Complicaciones en pacientes con tuberculosis ocular.

Complicaciones	Ojos	Porcentaje
Catarata	18	23.4%
Sinequias posteriores	15	19.5%
Edema macular quístico	6	7.8%
Desprendimiento de retina	6	7.8%

Hipertensión ocular	4	5.2%
Opacidades vítreas	4	5.2%
Opacidades corneales	4	5.2%
Adelgazamiento escleral	4	5.2%
Ptisis bulbi	4	5.2%
Queratopatía en banda	3	3.9%
Membrana epirretiniana	2	2.5%
Hemorragia vítrea	2	2.5%
Membrana ciclítica	2	2.5%
Desprendimiento coroideo	1	1.3%
Glaucoma neovascular	1	1.3%
Hifema	1	1.3%
TOTAL	77	100%

6 Discusión.

La incidencia de tuberculosis ocular en nuestra población fue dos veces mayor que la reportada en Estados Unidos de América y muy por debajo de lo previamente reportado en países endémicos. Esto pudiera reflejar la situación de vulnerabilidad en la que viven ciertos sectores de la población mexicana que aún se encuentran en contacto con el bacilo.

Según estadísticas oficiales del Instituto Nacional de Estadísticas y Geografía (INEGI), la incidencia anual de casos de tuberculosis sistémica por cada 100 mil habitantes en el año 2009 era de 16.7, con una mortalidad de 3.2 casos. Los estados con mayor incidencia de tuberculosis fueron Veracruz, Baja California y Chiapas y el grupo etario con mayor incidencia de tuberculosis independientemente de la forma fue de 25 a 44 años. En éste estudio la edad

media de presentación de la tuberculosis ocular fue de 46 años que corresponde aún al sector económicamente activo.

El incremento en el número de complicaciones se asoció a un menor resultado visual independientemente de la mejoría en la actividad inflamatoria y un tratamiento antifímico adecuado. Esto fue estadísticamente correlacionado con un incremento en el número de complicaciones que repercuten en la cantidad y calidad visual como son: catarata, edema macular quístico y desprendimiento de retina.

A pesar de que la prueba cutánea a la tuberculina es una prueba económica y de fácil acceso para el abordaje diagnóstico de los pacientes con sospecha de tuberculosis ocular, existe una alta tasa de falsos negativos atribuidos a la edad (niños) y al estado inmunológico de los pacientes. Se ha reportado como patología asociada más frecuente a la DM2, cuyo descontrol puede condicionar cierto grado de inmunosupresión. En nuestro estudio 10% de los pacientes diagnosticados con tuberculosis ocular presentaron diabetes mellitus tipo 2, lo que representa la mitad de lo reportado para tuberculosis sistémica en otras publicaciones (11). En nuestro estudio únicamente dos pacientes tuvieron edad menor a 18 años (11 y 7 años). Se ha reportado una alta tasa de falsos positivos asociados principalmente a la vacunación y al contacto con otros bacilos. Debido a la forma retrospectiva de recaudar los datos de nuestro estudio, no fue posible determinar el estatus de vacunación de nuestros pacientes. La vacuna de la BCG como parte del plan nacional de inmunizaciones inicio en 1973 de manera que los pacientes nacidos antes de dicha fecha pudieran no estar vacunados. Existe un menor riesgo de falsos positivos asociado a la vacunación si ésta fue administrada 10 años previos a la prueba cutánea.

Al comparar al grupo de pacientes con tuberculosis diagnosticados por medio de IGRA con los pacientes diagnosticados primordialmente con prueba cutánea de la tuberculina, no existieron diferencias estadísticamente significativas en la actividad

inflamatoria entre ambos grupos tratados, sin embargo, esta mejoría clínica no se puede atribuir únicamente al inicio del tratamiento antifímico puesto que el tratamiento de base con esteroides tópicos y/ o sistémicos juega un papel importante.

A pesar de su aún limitada disponibilidad y un mayor costo económico, la utilización de pruebas más específicas como el ensayo de liberación de interferón gamma (QuantiFERON-TB-Gold) pudieran incrementar nuestro nivel de certeza en el diagnóstico. Esto podría explicar la diferencia en el número de ojos que mejoraron su agudeza visual y el menor número de complicaciones visualmente deletéreas en el grupo de los pacientes diagnosticados con IGRA.

Dos pacientes diagnosticados con tuberculosis ocular tuvieron problema para recibir autorización por parte del sector salud para recibir el tratamiento antifímico en ausencia de un foco infeccioso pulmonar o extra ocular. Por tanto los factores culturales y económicos pudieran influir en el abordaje de los pacientes con uveítis que se presume tengan etiología tuberculosa, especialmente en pacientes en vías de desarrollo. Dicho retraso en el tratamiento antifímico oportuno pudieran traer consigo complicaciones visualmente incapacitantes en población económicamente activa.

Existió una diferencia significativa en el tratamiento antifímico empleado a juicio del médico tratante con respecto al grupo diagnosticado con IGRA y el grupo diagnosticado primordialmente con PPD. Sin embargo no existen estudios clínicos y aleatorizados que determinen cual es el tratamiento más adecuado para la tuberculosis ocular, y existen reportes de caso desde el uso de un solo medicamento, hasta el uso de 4 medicamentos. La duración del tratamiento antifímico también ha sido variable, yendo de los 6 a los 18 meses (12, 13). Muchas guías de práctica clínica carecen de información específica del tratamiento de la tuberculosis ocular, incluyendo la mexicana. En nuestro estudio se requirió utilizar esteroides sistémicos en 20% de los pacientes como terapia adyuvante

para el control de la inflamación, sin embargo, a pesar de que su uso está aprobado en casos de tuberculosis meníngea, no existen estudios que sustenten su beneficio en el tratamiento de la tuberculosis ocular (14, 15).

Existe evidencia de que la prueba cutánea a la tuberculina incrementa los resultados positivos con los IGRAs, mediante un efecto booster. Sin embargo nuestro estudio carece de dicho sesgo debido a que a los pacientes a quienes se les realizó ensayo de liberación de interferón gamma no se les realizó PPD previamente.

7 Conclusiones.

En una población con alta incidencia de tuberculosis ocular y una alta prevalencia de tuberculosis sistémica, la probabilidad pre prueba de padecer dicha enfermedad disminuye la posibilidad de obtener falsos positivos en los ensayos de liberación de interferón gamma, por lo que su sensibilidad y especificidad pudieran ser mayores a los reportados por el PPD. No obstante, se requieren ensayos clínicos controlados y aleatorizados para determinar realmente que papel juega el uso de dicha prueba en nuestra población vulnerable.

El diagnóstico certero de éstos pacientes pudieran disminuir las complicaciones asociadas a dicha patología, así como mejorar o estabilizar la visión de manera más efectiva y reducir los costos de la ceguera o discapacidad visual en población económicamente activa.

8.- Apéndices.

1. Aspectos éticos

En éste estudio no requerirá la utilización de consentimientos informados.

Los tratamientos antifímicos están aprobados por la Organización Mundial de la Salud y la Secretaría de Salud Publica en México.

2.- Aspectos de bioseguridad

En éste estudio no habrá manejo de sangre, secreciones, tejidos o líquidos corporales.

3.- Financiamiento de la investigación

No requiere de financiación.

4.- Declaración de conflicto de intereses de los investigadores

No existe ningún interés de tipo económico que propicie el diseño y puesta en marcha de esta investigación.

5.- Cesión de derechos

CESIÓN DE DERECHOS

En la ciudad de México D. F., el día 14 del mes de febrero del año 2017 , el (la) que suscribe Dr. (a) Erick Rebolledo Enríquez , alumno (a) del Programa de (Oftalmología o Alta Especialidad del Posgrado) de la Facultad de Medicina, sede académica Instituto Fundación de Asistencia Privada “Conde de Valenciana” I.A.P, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del (de la) Dr. (a) Erick Rebolledo Enríquez y cede los derechos del trabajo intitulado “Tuberculosis ocular. Reto diagnóstico y resultados clínicos en población mexicana.”, a la Universidad Nacional Autónoma de México para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben de reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del director del trabajo bajo reserva de contravenir tácitamente a la ley Federal de derechos y protección del autor. El permiso puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección electrónica mpedrozaseres@gmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y cita la fuente del mismo.

Dr. Erick Rebolledo Enríquez.

Oftalmología. Instituto Fundación de Asistencia Privada “Conde de Valenciana” I.A.P.

Dr. Miguel Pedroza Seres.

Tutor de Tesis. Departamento de Enfermedades Inflammatorias Oculares. Instituto Fundación de Asistencia Privada “Conde de Valenciana” I.A.P.

Bibliografía

- 1.- Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis: an update. *Surv Ophthalmol* 2007. 2007 Nov-Dec;52(6):561-87.
- 2.- Bansal R, Gupta A, et.al. Role of anti-tubercular therapy in uveitis with latent/manifest tuberculosis. *Am J Ophthalmol*. 2008 Nov;146(5):772-9.
- 3.- Alvarez GG, Roth VR, Hodge W. Ocular tuberculosis: diagnosis and treatment challenges, *Int J Infect Dis*. 2009. Jul;13(4):432-5.
- 4.- Albin TA, Karakousis PC, Rao NA. Interferon-gamma release assay in the diagnosis of tuberculous uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2008 Oct;146(4):486-8.
- 5.- Giney R, Bodaghi B, et.al. QuantiFERON-TB gold cut-off value: implications for the management of tuberculosis-related ocular inflammation. *Am J Ophthalmol*. 2011. Sep;152(3):433-440.
- 6.- Vos AG, Wassenberg MW, et.al. Diagnosis and treatment of tuberculous uveitis in a low endemic setting. *Int J Infect Dis*. 2013 Nov;17(11):e993-9.
- 7.- Al-Majed SA: Study of paradoxical response to chemotherapy in tuberculous pleural effusion. *Respir Med* 90:211--4, 1996.
- 8.- Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993;17:968–975.
- 9.- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London, England: Royal College of Physicians, 2006. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/CG33>. Accessed: March 1, 2008.
- 10.- Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:49–55.

- 11.- Limberth MV, Jesús AL, Isaías OA, Gregorio BR, Diamanti DR, Determinación del interferón-gamma en tuberculosis: Principios básicos y utilidad. *Neumol Cir Torax*, 2015 Vol. 74 - Núm. 3:197-206.
- 12.- Varma D1, Anand S, Reddy AR, Das A, Watson JP, Currie DC, Sutcliffe I, Backhouse OC. Tuberculosis: an under-diagnosed aetiological agent in uveitis with an effective treatment. *Eye (Lond)*. 2006 Sep;20(9):1068-73. Epub 2005 Oct 7.
- 13.- Morimura Y1, Okada AA, Kawahara S, Miyamoto Y, Kawai S, Hirakata A, Hida T. Tuberculin skin testing in uveitis patients and treatment of presumed intraocular tuberculosis in Japan. *Ophthalmology*. 2002 May;109(5):851-7.
- 14.- Snider DE Jr. Bacille Calmette-Guerin vaccinations and tuberculin skin tests. *JAMA* 1985; 253:3438-9.
- 15.- CDC. Use of BCG vaccines in the control of tuberculosis: a joint statement by the ACIP and the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. *MMWR* 1988;37:663-4,669-75.