

Técnicas invasivas en el diagnóstico de las uveítis posteriores

Resumen

Objetivo: Revisión de las distintas técnicas invasivas de diagnóstico en las uveítis posteriores.

Método: Revisión de la literatura médica y de series de casos clínicos.

Resultados: El diagnóstico de las uveítis posteriores no siempre es fácil. Existen diferentes técnicas para su filiación, que varían en su grado de invasividad. En los últimos años se han realizado importantes avances en citología, biología molecular e inmunología, así como el desarrollo en las técnicas quirúrgicas y en los instrumentos para la cirugía ocular.

Conclusiones: Es aconsejable sopesar los riesgos e inconvenientes de las técnicas más invasivas de acuerdo con las posibilidades de tratamiento de cada paciente.

Resum

Objectiu: Revisió de les tècniques invasives de diagnòstic per a les uveïtis posteriors.

Mètode: Revisió de la literatura mèdica i de sèries de casos clínics.

Resultats: El diagnòstic de les uveïtis posteriors no sempre és fàcil. Hi ha diferents tècniques per a la filiació, que varien en el seu grau d'invasivitat. En els darrers anys s'han realitzat importants avanços en citologia, biologia molecular i immunologia; i en el desenvolupament de tècniques quirúrgiques i instruments per a la cirurgia ocular.

Conclusions: Es aconsellable sopesar riscos i inconvenients de les tècniques més invasives d'acord amb les possibilitats terapèutiques del malalt.

Summary

Purpose: To revise different techniques for diagnosis of posterior uveitis.

Methods: Review of the medical literature and case reports.

Results: Diagnosis of posterior uveitis is not always easy. There are different techniques for its approach, depending on invasivity. In the last years there have been important breakthroughs in Citology, Molecular Biology and Immunology, and surgical techniques and ocular surgery instrumentation have been thoroughly developed.

Conclusions: It is advisable to outweigh risks and inconveniences of invasive techniques taking into account treatment opportunities of each patient.

Introducción

Uveítis es un término frecuentemente utilizado para describir los procesos inflamatorios de la úvea (iris, cuerpo ciliar y coroides), así como del vítreo, la retina y la papila¹⁻³. Existen diferentes formas de clasificar esta entidad:

- Dependiendo de su naturaleza (infecciosa o no infecciosa).
- De su localización (anterior, intermedia, posterior y panuveítis).
- De la localización de su causa (exógena o endógena).
- De su curso (aguda, crónica o recurrente).
- De su severidad (leve, moderada o severa).
- Del patrón histológico (no granulomatosa o granulomatosa).

JC. Mesa¹
O. Garcia-Garcia²
J. Arruga¹

¹Doctor en Medicina
²Licenciado en Medicina
Servicio de Oftalmología
Hospital Universitari
Bellvitge
L'Hospitalet
de Llobregat
(Barcelona)

Correpondencia:
JC Mesa Gutiérrez
Hospital Universitari
Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 Hospitalet de
Llobregat (Barcelona)
E-mail:
jcarlosmesa@lycos.co.uk

- De acuerdo a su etiología (bacteriana, vírica, fúngica, parasitaria, inmunológica, neoplásica o idiopática).

Además existen otras clasificaciones que tienen en cuenta los factores demográficos asociados; características de aparición de la uveítis, respuesta a un tratamiento específico y patrón de los episodios, ya sean únicos o de repetición^{1,4}.

En esta revisión emplearemos la clasificación de acuerdo a su localización; es decir, la clasificación anatómica: uveítis anterior (se afecta el iris y el cuerpo ciliar hasta la pars plicata), uveítis intermedia (desde la pars plana ciliar hasta la base del vítreo), uveítis posterior (todas las lesiones posteriores a la base del vítreo) y panuveítis (una combinación de las tres)².

La incidencia de las uveítis varía según la zona geográfica, en general entre 14 y 28 por 100.000 habitantes⁵⁻⁷. La prevalencia para los países occidentales se sitúa en 38 por 100.000 habitantes^{6,7}. Se estima que el 10% de los casos de ceguera está ocasionado por uveítis⁵, principalmente la uveítis posterior.

Existen variables epidemiológicas con una mostrada asociación a tipos específicos de uveítis. Por ejemplo la enfermedad de Behçet es más frecuente en varones; el síndrome de presunta histoplasmosis ocular tiene una mayor incidencia en la raza blanca mientras que la sarcoidosis es más frecuente en la raza negra exceptuando a los negros africanos, lo que igualmente sugiere una influencia geográfica^{3,8}, aunque en este caso se ha planteado que la predisposición genética de la población y la incidencia de enfermedades infecciosas dependiente de zonas endémicas, puedan jugar un rol epidemiológico de mayor importancia^{5,8}. La edad es otra variable asociada a las etiologías de las uveítis, por ejemplo, las inflamaciones oculares que acontecen hasta los 3 años de edad suelen estar ocasionadas por infecciones adquiridas congénitamente, como lo es la toxoplasmosis o el citomegalovirus; entre los 4 y 15 años la toxocariasis y la artritis idiopática juvenil y entre los 16 y 40 años el Vogt-Koyanagi-Harada, la enfermedad de Lyme y la enfermedad de Behçet³.

El diagnóstico de las uveítis puede realizarse basándose en la realización de una historia médica completa, los hallazgos clínicos y los estudios complementarios de diagnóstico.

Dentro de los estudios complementarios para el diagnóstico de las uveítis, en las últimas décadas se han realizado importantes avances, marcados sobre todo por la aplicación de nuevas técnicas de diagnóstico en citología, biología molecular e inmunología, así

como por el avance en las técnicas quirúrgicas y el desarrollo de instrumentos para la cirugía ocular.

El propósito de nuestro trabajo consiste en la revisión de las técnicas invasivas disponibles en oftalmología para el diagnóstico de las uveítis posteriores.

Material y métodos

Realizamos una revisión bibliográfica de artículos y series de casos clínicos publicados durante los últimos 10 años que abordan la discusión del tema planteado, encontrando diferentes técnicas para el diagnóstico de las uveítis posteriores.

Analizada toda esta información elaboramos nuestro propio protocolo a seguir para el diagnóstico de las uveítis posteriores.

Resultados

Abordaremos las técnicas *invasivas* de diagnóstico, definiéndolas como el conjunto de procedimientos usados para determinar la causa de la enfermedad a través de incisiones en la piel, inserción de instrumentos o materiales ajenos al organismo⁹⁻¹¹ y mencionaremos las *no invasivas* definiéndolas como aquellas que no cumplen con los requisitos anteriores.

En los pacientes con uveítis posterior pueden utilizarse entre otras las siguientes *pruebas diagnósticas no invasivas* para precisar las entidades que pueden manifestarse con signos y síntomas similares, así como para valorar las complicaciones, evolución y tratamiento del proceso inflamatorio:

- *La ecografía en modo A y B*, puede ayudar a delinear el nivel de retinitis y la presencia de coroiditis³; especialmente ha sido demostrada la utilidad del modo B para mostrar la extensión de membranas y pseudomembranas, así como la presencia de opacidades subhialoideas o el edema macular¹².
- *La biomicroscopía ultrasónica*, es una técnica de imagen de probada utilidad en el estudio del segmento anterior del ojo. Puede ayudarnos para el seguimiento de las escleritis difusas, la inflamación del cuerpo ciliar e incluso de la base del vítreo en pacientes cuya opacidad de medios dificulte la observación con oftalmoscopia indirecta^{13,14}, si bien su utilidad no supera a la ecografía modo B para el estudio del segmento posterior.

- *La tomografía de coherencia óptica* es una buena herramienta para monitorizar la persistencia del edema macular cistoide o el desarrollo temprano de membranas epi-retinianas en pacientes con uveítis crónica¹⁴. Además resulta muy útil en pacientes con sensibilización a los contrastes empleados en las angiografías y es superior a la angiografía fluoresceínica para describir la distribución axial del fluido en pacientes con edema macular cistoide^{15,16}.
- *Los estudios electrofisiológicos de la visión* han mostrado utilidad en el diagnóstico diferencial de las uveítis posteriores, aunque debe tenerse en cuenta que el uso de esteroides puede alterar su respuesta, elevando la amplitud de los potenciales¹⁷. Se ha utilizado el electroretinograma (ERG), el electro-oculograma (EOG) y el electrorretinograma multifocal (MERG). Siendo patrones útiles para evaluar la integridad de la retina en casos donde se dificulta la realización de una angiografía. Se ha descrito una disminución de la amplitud y una prolongación de la latencia de la onda b en patologías como la retinocoroidopatía de Birdshot o el síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes. En los casos de inflamaciones localizadas, son menos sensibles el ERG y el EOG¹⁷⁻¹⁹.
- *Investigaciones radiológicas* como las radiografías de tórax, de articulación sacro-ílica, la Tomografía Computarizada, la Resonancia Magnética y la gammagrafía con galio son útiles cuando se sospecha la posibilidad etiológica de tuberculosis, artropatías, histoplasmosis o sarcoidosis entre otras entidades²⁰.

Pruebas invasivas de diagnóstico

Los exámenes de laboratorio

Pueden ser considerados pruebas diagnósticas invasivas si tenemos en cuenta que la obtención de su muestra se realiza mediante un procedimiento invasivo; son múltiples los exámenes a realizar en el estudio de las uveítis posteriores y deberán orientarse de acuerdo a las características de cada paciente a estudiar:

- *Análítica general*: Hemograma completo; velocidad de sedimentación globular; enzimas hepáticas; parámetros de función renal (creatinina, urea, análisis de orina); glucemia; colesterol; triglicéridos; sodio y potasio. Son orientativos en el diagnóstico y útiles en la evaluación de la respuesta terapéutica.
 - *Determinación del antígeno leucocito humano (HLA)*: Resulta útil para reafirmar el diagnóstico.
- Debe recordarse que la presencia de títulos de un determinado antígeno por si solo no hace el diagnóstico. Se ha descrito una asociación entre la coriorretinopatía en perdigonada y HLA-A29 en alrededor del 90% de los casos; entre el HLA-B51 y la enfermedad de Behçet con una frecuencia entre el 21 y 82%. En el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada existe asociación entre varios alotipos HLA, los cuales varían según el país de origen, en el oeste se asocia con el HLA-BW54 y HLA-DR4 y en Japón se ha descrito el HLA-BW22 en un 45% de los afectados del síndrome^{9,21}. En pacientes con síndrome de presunta histoplasmosis ocular el HLA-B7 y el HLA-DR2 tienen importancia en el pronóstico de la enfermedad puesto que se asocian con la aparición de degeneración macular disciforme y desarrollo de neovascularización subretiniana²². El hallazgo del HLA B27, sin embargo, sí se considera diagnóstico en la uveítis anterior.
- *Estudios serológicos*: la mayoría se basan en la detección de los anticuerpos circulantes frente a determinada enfermedad mediante cualquiera de las técnicas actualmente disponibles.
 - *Serología luética*: se realiza de forma rutinaria debido a que la sífilis es capaz de presentarse en forma de cualquier tipo de uveítis, además de tratarse de una técnica económica y de una enfermedad con un tratamiento específico y muy eficaz. En la práctica se realiza el FTA-abs, una prueba treponémica y el VDRL, prueba reagínica. Esta última útil para evaluar la evolución del proceso pues la magnitud de los títulos indica la actividad del cuadro y una caída de los títulos tras el tratamiento, evidencia una adecuada respuesta al mismo.
 - *Serología HIV*: se realiza por técnica de ELISA, su positividad debe confirmarse por el Western-Blot y su negatividad no descarta totalmente la posibilidad de ser portador.
 - *Serología frente al toxocara*: la detección de anticuerpos en suero mediante ELISA (títulos de 1:32) ayuda al diagnóstico. Se solicita en casos de sospecha ante uveítis posterior granulomatosa o endoftalmitis crónica.
 - *Serología frente a la familia herpesviridae*: la detección de anticuerpos séricos IgM en el diagnóstico de retinitis activa, puede ser útil; siendo de valor limitado en el estudio de infecciones por Varicela Zóster y el citomegalovirus.
 - *Serología toxoplásmica*: es de mayor utilidad cuando se estudian muestras locales y tomando como referencia el coeficiente de

Goldmann-Wittmer, por el cual la producción local de anticuerpos es significativa si la relación entre los anticuerpos encontrados en humor acuoso o vítreo frente a los séricos es mayor a 3. La positividad a la Ig G no es diagnóstica debido a que el 80% de la población la presenta, pero sí nos es útil la serología negativa.

- *Serología frente a la enfermedad de Lyme:* indicada tanto en uveítis anterior como posterior con historia de exposición a picadura de garrapatas o piojos. Un título de 1:128 es el límite. Una serología positiva por ELISA puede ayudar a confirmar el diagnóstico, pero no es definitiva. El Western Blot puede confirmar el diagnóstico de la enfermedad de Lyme. Otras enfermedades y factores reumatoideos elevados pueden ocasionar resultados falsos positivos.
- *Estudio de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA):* es un marcador serológico de la sarcoidosis; muchas células del organismo son capaces de producirla y su concentración sérica refleja la cantidad de tejido granulomatoso en el cuerpo. Se encuentra elevada en el 75% de pacientes con sarcoidosis sistémica activa no tratada y en el 40% de la no activa, aunque pueden producirse numerosos falsos positivos y disminución de su actividad frente al uso de esteroides²³.
- *Pruebas inmunológicas:* tanto séricas como de los fluidos intraoculares, incluyen: electroforesis de inmunoglobulina, niveles de complemento, fluorescencia activada de célula clasificadora, análisis de linfocito T, activación de marcadores y análisis de citoquinas. A veces son necesarios para demostrar condiciones específicas como: disminución de linfocitos T CD4 en pacientes con SIDA o hipocomplementemia en enfermedades específicas²⁴. En algunas patologías causantes de uveítis se han encontrado utilidad de los estudios inmunológicos; por ejemplo, en el Vogt-Koyanagi-Harada se han detectado anticuerpos frente al gangliósido y las células de Müller así como respuestas mediadas por células frente a la melanina y a la proteína básica de la mielina; en pacientes con artritis reumatoidea un autoanticuerpo IgM dirigido contra una IgG es positivo en el 80% de los casos, aunque también lo es en otras enfermedades del tejido conectivo; el lupus eritematoso sistémico exhibe anticuerpos antineutrófilos (ANCA), anticuerpos contra el ADN de doble cadena (ADNds), contra las fracciones del material ácido, frente a la membrana celular y anticuerpos antinucleares (ANA) y antifosfolípidos (cardiolipina)⁹. De manera general se ha planteado

do que la determinación total de las inmunoglobulinas no es relevante para el diagnóstico de las uveítis, que los complejos inmunes no tienen un valor informativo claro, pero puede ser utilizado como parámetro del desarrollo de vasculitis sistémica y que la evaluación de componentes del complemento sólo tiene valor si se sospecha un defecto congénito del complemento²³.

- *Técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR):* es una técnica de biología molecular que permite detectar el ácido nucleico de organismos patógenos partiendo de muestras de pequeño volumen, con una especificidad del 100%²². Se basa en un método de amplificación enzimática "in vitro" de secuencias del ADN, que nos permite disponer de grandes cantidades del mismo para su posterior estudio molecular. Utiliza unos oligonucleótidos sintéticos ("primers" o cebadores), que se hibridan de forma específica con las cadenas del ADN de la célula o germen investigado flanqueando la región genética de interés. Después de 35-40 amplificaciones se obtiene un material genético "copiado", que si corresponde con el peso molecular del germen buscado nos da un diagnóstico de certeza²⁵. Esta indicada en pacientes inmunocompetentes con uveítis de posible causa infecciosa, de curso atípico o con mala respuesta terapéutica; así como en pacientes inmunodeprimidos en los que se sospeche una etiología infecciosa. Ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de virus (citomegalovirus, herpes virus y varicella zóster virus) en inflamaciones intraoculares²⁶⁻³⁰ y en la confirmación del diagnóstico de toxoplasmosis ocular, especialmente en aquellos ojos donde la exploración del fondo no es concluyente^{31,32}.

Las pruebas dermatológicas

Son útiles en el estudio de condiciones especiales de uveítis posterior, como en el caso de:

- La prueba de Kveim-Siltzbach para el diagnóstico de sarcoidosis: ha caído en desuso en los últimos años por el riesgo de transmisión de otros agentes infecciosos y la evolución de otras técnicas diagnósticas. Consiste en la inyección subcutánea de una suspensión derivada del bazo de un paciente con sarcoidosis, siendo esta positiva cuando 4 a 6 semanas después aparece una pápula de alrededor de 1.5 cm en el área de la inyección. Es positiva en el 80% de los pacientes con la enfermedad, sin embargo, un resultado negativo no excluye el diagnóstico y el tratamiento con esteroides suprime la respuesta³³.

- La prueba de Mantoux, en la que se utiliza la tuberculina, sustancia preparada a partir de un cultivo de 7 cepas seleccionadas de *Mycobacterium tuberculosis*, inyectada subcutáneamente en el antebrazo y cuya respuesta es positiva cuando aparece un área de induración igual o mayor de 10 mm. En grupos de riesgo entre 5 y 10 mm es suficiente para ser considerada positiva. Significa que el individuo ha sido infectado por el *mycobacterium*, no que padezca la enfermedad y encontraremos resultados falsos positivos en pacientes que previamente han sido vacunados con BCG o que hayan padecido una infección por *mycobacteria* no tuberculosa; no siendo reactiva la prueba en pacientes inmunodeprimidos³⁴.
- La prueba para la coccidioidomycosis, consiste en la inyección intradérmica de 0,1 ml del antígeno en una dilución de 1:100 y la evaluación de la reacción a las 24 y 48 horas, siendo positiva una induración mayor de 5 mm diámetro. Indica una exposición previa o una enfermedad activa y es positiva usualmente en el 80% de los pacientes luego de desarrollar los síntomas de la enfermedad³⁵.
- La prueba dermatológica para diagnóstico de la histoplasmosis, no se utiliza en la actualidad por el riesgo de aparición de maculopatía en el 7% de los pacientes. Consiste en la inyección subcutánea del antígeno histoplasmina y la evaluación de la reacción en 24 - 48 horas, siendo positiva la aparición de un área enrojecida de al menos 5 mm. La reactividad aparece tempranamente en el 89% de los pacientes con síndrome de presunta histoplasmosis ocular y persiste positiva de por vida³⁶.
- La prueba para el diagnóstico de la infección por *bartonella henselae*, causante de enfermedad por arañazo de gato y neurorretinitis; se realiza utilizando un antígeno preparado de aspirado de ganglios de pacientes afectados, el cual es inyectado subcutáneamente. La reacción se evalúa en el sitio de la inyección entre las 48 y 72 horas después de la inyección, es positivo cuando se crea una zona de inflamación mayor de 5 mm, indicando tanto infección reciente como anterior³⁷.
- La prueba de la patergia, útil para el diagnóstico de enfermedad de Behçet; evalúa la aparición de una reacción inflamatoria inespecífica a punciones e inyecciones intradérmicas de solución salina. En el sitio de la inyección se desarrollan fenómenos variables desde eritema indurado hasta pústulas estériles; aunque no es un fenómeno patognomónico de la enfermedad, se presenta en el 40% de los casos³⁸.

La angiografía

En el manejo de la inflamación del segmento posterior del ojo, contribuye a valorar el grado de actividad inflamatoria, participación vascular y la ruptura de la barrera hematorretiniana y en algunas afecciones proporciona imágenes características casi diagnósticas de un proceso. Existen dos tipos de contraste: la fluoresceína sódica y el verde de indocianina; la diferencia funcional entre los dos depende de su afinidad por las proteínas séricas y la longitud de onda de la luz emitida. La fluoresceína absorbe la luz con una longitud de onda de 465 a 490 nm y emite la luz con una longitud de onda de 520 a 530 nm. El verde de indocianina absorbe la luz alrededor de los 790 nm y emite alrededor de los 830 nm. Utilizando el filtro adecuado sólo la luz emitida es detectada³⁹.

Técnica e indicaciones de la angiografía en relación a las patologías inflamatorias del segmento posterior:

- *Angiografía fluoresceínica (AGF)*: se realiza mediante la inyección rápida en la vena antecubital, de 3cc de contraste de fluoresceína sódica al 10 o al 20%; la cual se une a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina, difundiendo a nivel del ojo a través de la coriocalicular, membrana de Bruch, nervio óptico y esclera, pero no de los vasos retinianos, epitelio pigmentario o grandes vasos coroideos. Con la pupila dilatada se toma una fotografía con luz anérita previa a la inyección del contraste y luego las siguientes con los filtros de fluoresceína: a los 6 segundos de la inyección de contraste y cada segundo hasta un máximo de 10 fotos. Luego cada 15 segundos hasta 4, para explorar la periferia en los 360 grados y el ojo contralateral; a los 5 y 10 minutos se realizan las últimas fotos⁴⁰. Está indicada en episodios recurrentes de uveítis intermedia y posterior, en la evaluación de componentes de vasculitis, en el diagnóstico diferencial de procesos primariamente coroideo o retiniano, en el edema del disco o macular y en la membrana neovascular subretiniana⁴¹.
- *Angiografía con verde de indocianina (AGVI)*: se lleva a cabo mediante la inyección intravenosa de 25 mg de verde de indocianina, una molécula hidrosoluble que se adhiere fuertemente a las proteínas, en este caso a las de alto peso molecular como las globulinas y las α -lipoproteínas. Antes de la inyección se toma una foto con filtro infrarrojo mostrando pseudofluorescencia o autofluorescencia que puede ayudar a evitar malas interpretaciones del angiograma. Se suele utilizar la Infracyanine® 25 mg que contiene 25 mg del contraste diluido en 10 cc de solución

de dextrosa al 5% y se inician las fotografías 2 o 3 minutos posterior a la inyección (tiempos precoces). En tiempos intermedios -alrededor de los 12 minutos- se toman alrededor de 8 fotos de toda la periferia en sus 360°. Los tiempos tardíos son analizados entre los 20 y 40 minutos. Está indicada en el estudio de la implicación de la coroides en las patologías inflamatorias del segmento posterior, siendo un complemento de la AGF⁴²⁻⁴⁴.

Hallazgos angiográficos en algunos cuadros de uveítis posterior

Enfermedad de Behçet: en la AGF suele haber una dilatación difusa de la red capilar retiniana predominando en el polo posterior y los capilares radiales peripapilares con edema intrarretiniano tardío, es muy frecuente el edema macular cistoide⁴⁵. Con la AGVI se aprecia en tiempos precoces hipofluorescencia de la coriocapilar por retardo de la perfusión, en tiempos intermedios pérdida de definición de los vasos coroides e hiperfluorescencia coroidea difusa y en tiempos tardíos hiperfluorescencia papilar, puede haber zonas de hiperfluorescencia retiniana que traducen neovascularización o vasculitis severa⁴³.

Retinocoroiditis toxoplásmica: Con la AGVI se aprecian manchas hipofluorescentes satélites e hipofluorescencia del foco principal en tiempos precoces con hiperfluorescencia tardía del mismo en tiempos intermedios e hiperfluorescencia segmentaria de vasos retinianos y de zonas próximas a una lesión cicatrizal^{43,44}. En la AGF típicamente se aprecia manchas hiperfluorescentes en el foco de retinitis con bordes borrosos y mal definidos y fuga desde las venas retinianas adyacentes³⁹.

Epiteliopatía pigmentaria placoides posterior multifocal aguda: En la AGVI se aprecian manchas hipofluorescentes en fases precoces, intermedias y tardías, por no perfusión de la coriocapilar de localización predominantemente en polo posterior y peripapilar, a veces toman aspecto geográfico por confluencia de las mismas^{43,46,47}. La AGF en estadios iniciales muestra ocultamiento de la fluorescencia coroidea en las zonas placoides con fluorescencia normal a su alrededor. En las fases venosas tardías las lesiones captan contraste el cual se mantiene entre 30 minutos y 1 hora. Estas manchas hiperfluorescentes irregulares de diferentes tamaños en fases tardías que traducen grados variables de atrofia del epitelio pigmentario, son un patrón característico de la enfermedad^{48,49}.

Síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes: La AGF durante la etapa aguda de la enfermedad

muestra hiperfluorescencia temprana de las manchas blancas, con aparición de tinción de las lesiones en las fases tardías, las cuales parecen estar constituida por punteado hiperfluorescente^{39,48}. En la AGVI en fases precoces, intermedias y tardías se aprecian manchas hipofluorescentes que traducen no perfusión coriocapilar. Son numerosas, de pequeño y mediano tamaño, no confluentes a excepción de la región peripapilar y de localización predominantemente en polo posterior y peripapilar⁴³.

Coroiditis multifocal: La AGVI ha servido para diferenciar esta entidad del síndrome de presunta histoplasmosis ocular. Muestra manchas hipofluorescentes en tiempos precoces e intermedios que persisten en tiempos tardíos. Estas lesiones corresponden a zonas de atrofia corioretiniana como secuela de episodios inflamatorios previos que en la AGF se observan como zonas hiperfluorescentes en tiempos tardíos^{43,50}.

Corioretinopatía en el curso de la sarcoidosis: El verde de indocianina muestra lesiones hipofluorescentes de dos tipos en fase intermedia: tipo 1, isofluorescentes a fases tardías y tipo 2, hipofluorescencia persistente a fase tardía. Ambas traducen efecto masa, en el segundo caso ocupando gran parte del espacio coroideo; de manera característica en fase tardía aparecen puntos microfocales de hiperfluorescencia cercanos a las áreas de las lesiones tipo 1; las lesiones son de localización aleatoria e irregular y de tamaño no homogéneo; hay hiperfluorescencia coroidea tardía por impregnación del contraste^{43,44}. La AGF pone en evidencia la alteración de la permeabilidad vascular, típicamente muestra una masa que es hipofluorescente con manchas y fuga tardía de contraste³⁹.

Corioretinopatía tuberculosa: los signos angiográficos frente al verde de indocianina imitan los encontrados en la sarcoidosis pero en la tuberculosis las alteraciones coroides son extensas y difusas, más frecuentes que las retinianas⁴⁴. La angiografía fluoresceínica es útil en el diagnóstico diferencial de esta entidad con otras causas de masa coroidea. En fase arterial precoz la lesión muestra una fluorescencia difusa y en fase venosa hiperfluorescencia difusa, no existen grandes vasos asociados a la lesión coroidea³⁴.

Coriorretinopatía de Birdshot: En ésta la AGF es muy útil para evaluar la extensión del proceso a la retina, al disco óptico y a los vasos retinianos. Los hallazgos dependen del estadio de la enfermedad: algunas lesiones muestran hipofluorescencia moderada temprana y otras hiperfluorescencia moderada tardía. Las lesiones antiguas exhiben transmisión del contraste a través del epitelio pigmentado atrófico, fuga difusa de los vasos retinianos y edema

del nervio óptico y de la mácula. La AGVI permite demostrar que la afección inflamatoria es doble, retiniana y coroidea. Al inicio de la enfermedad se aprecian lesiones hipofluorescentes en fase intermedia del angiograma y dos tipos de lesiones en fase tardía, unas isofluorescentes de distribución regular, tamaño homogéneo y redondeado, otras que persisten hipofluorescentes, por efecto masa, también de distribución regular y tamaño homogéneo, con fuga a nivel de los vasos coroideos e hiperfluorescencia coroidea tardía por impregnación tisular. Cuando la enfermedad se ha prolongado se aprecian manchas hipofluorescentes, confluentes, geográficas por atrofia coriorretiniana, redondas y ovaladas. Las lesiones observadas con el verde de indocianina son más numerosas que las apreciadas sólo a través del fondo de ojo⁴³.

Vogt-Koyanagi-Harada: Con el verde de indocianina se aprecian lesiones que indican una vasculitis coroidea como son retardo de la perfusión de la coriocapilar y fuga a partir de vasos coroideos en tiempos precoces; alteración en la definición de los vasos coroideos en tiempos intermedios, e hiperfluorescencia coroidea difusa en los tardíos. Son características en la AGVI las lesiones hipofluorescentes en fases intermedias de tamaño relativamente pequeño y homogéneo, de disposición regular a nivel de todo el fondo de ojo, las cuales pueden mantenerse isofluorescentes o persistir hipofluorescentes en fases tardías del angiograma; además se encuentran puntos microfocales, hiperfluorescentes en las zonas de exudación en etapas agudas de la enfermedad e hiperfluorescencia de la papila⁴³. La AGF en estados agudos de la enfermedad muestra manchas fluorescentes irregulares de la circulación coroidea en tiempos precoces y posteriormente manchas hiperfluorescentes que aumentan en tamaño y coalescen. Los estancamientos de fluoresceína en las áreas afectadas pueden causar difusión del contraste al vítreo y producir borramientos de la imagen, habitualmente no hay fuga de los vasos retinianos a menos que exista una vasculitis asociada, el disco óptico puede tener borramiento fluorescente de sus márgenes y en los estados de convalecencia de la enfermedad se tiñe tardíamente⁵¹.

Síndrome de presunta histoplasmosis ocular: En la AGF se aprecia hiperfluorescencia temprana activa en forma de rueda de carreta que progresivamente forma una mancha hiperfluorescente; la lesión inactiva con pérdida de la coriocapilar se verá como un defecto de llenado con bordes afilados e hiperfluorescencia tardía y una mancha de contraste a nivel de la lesión fibrosa³⁹. Con el verde de indocianina encontramos pequeños puntos multifocales con hiperfluorescencia tardía⁵¹.

Coroiditis serpiginosa (coroiditis peripapilar helicoides): En la fase aguda las lesiones angiográficas son similares a las halladas en la epitelopatía pigmentaria placode posterior multifocal aguda. A diferencia de esta empiezan en el área peripapilar y se diseminan centrífugamente a lo largo de meses y años de episodios de recurrencia; la extensión y destrucción del epitelio pigmentario de la retina determina las características en la AGF. De forma general se describen las lesiones activas como hipofluorescentes con tinción tardía que suele comenzar en los bordes de la lesión; las lesiones maduras se ven hiperfluorescentes y moteadas. La afectación macular y el desarrollo de una membrana neovascular coroidea en relación con el borde de la cicatriz puede ser detectada por la AGF. En la AGVI las lesiones activas se muestran hipofluorescentes durante todo el estudio, con bordes definidos pobremente que se aprecian afilados en fases tardías, algunas de ellas aparecen rodeadas de un débil anillo de hiperfluorescencia. En ocasiones, no es posible observar los vasos coroideos profundos posiblemente debido a un defecto de llenado^{39,51}.

Técnicas quirúrgicas de diagnóstico

En ocasiones las dudas diagnósticas frente a un cuadro inflamatorio del segmento posterior no pueden ser resueltas por las exploraciones antes descritas. En estos casos, el análisis de los fluidos y tejidos intraoculares a través de las técnicas de diagnóstico de biología molecular, pueden ser de gran utilidad; estas muestras pueden ser obtenidas por paracentesis o biopsias:

- **Biopsia conjuntival:** Útil ante la presencia de granulomas y grandes folículos conjuntivales, en pacientes con sospecha de sarcoidosis. Es un procedimiento sencillo, posible de realizar con escasos recursos, se utiliza anestesia tópica y se prefiere el fórnix inferior, de donde se extrae una muestra de aproximadamente 1 cm de largo por 3 cm de ancho, habitualmente no se precisa de sutura. Su eficacia es discutida, los resultados son mejores si se toma la muestra de una lesión específica y si el estudio se hace bilateralmente^{33,52}.
- **Paracentesis de cámara anterior (Figura 1):** Técnica útil en la obtención de humor acuoso como muestra de estudio para la detección de anticuerpos específicos de determinados agentes infecciosos como el toxocara, el mycobacterium tuberculosis y el toxoplasma, sustancias biológicas no específicas como la enzima convertidora de la angiotensina o la detección directa de organismos causales del proceso inflamatorio.

Figura 1.
Paracentesis cámara anterior

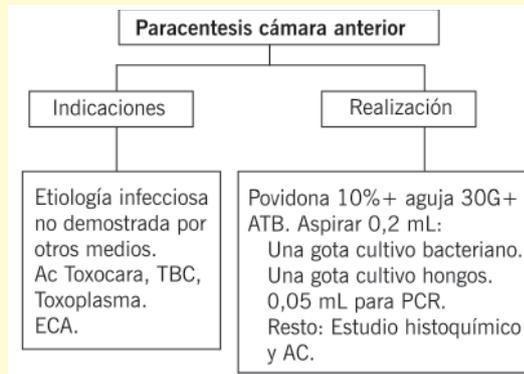


Figura 2.
Biopsia iris

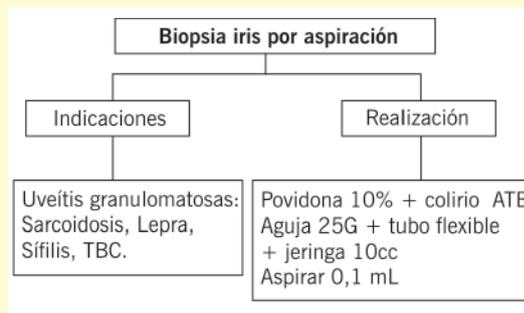


Figura 3.
Biopsia vítreo

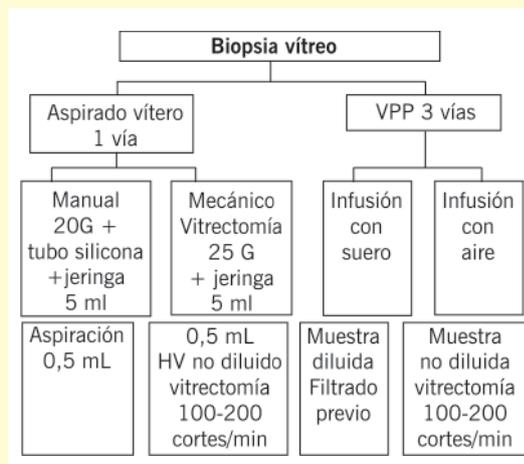
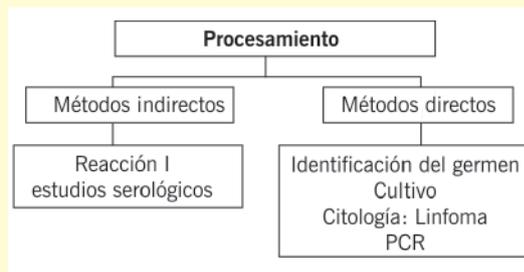


Figura 4.
Procesamiento biopsia vítreo



Indicada ante sospecha de infección como causa de uveítis posterior y no demostrada por otros medios. Se puede realizar ante una lámpara de hendidura o en el quirófano con anestesia tópica mediante la punción con una aguja de 25 o 30G, dependiendo de la presencia de fibrina y /o granulomas en cámara anterior. Se penetra en forma de túnel a nivel del limbo corneal manteniendo la aguja paralela al plano del iris e intentando crear una incisión valvulada.

Se aspiran de manera manual y lenta 0,2 ml de humor acuoso, pudiendo llegar hasta 0,4 ml, de los cuales son suficientes dos gotas para cultivo microbiológico bacteriano y fúngico. Para el estudio de la reacción en cadena de la polimerasa, 0,05 ml. Del resto se obtiene un sobrenadado después de centrifugar la muestra para estudio inmunohistopatológico y análisis de anticuerpos^{25,52-54}.

- **Biopsia de iris (Figura 2):** Debe ser considerada ante sospecha de sarcoidosis, lepra, sífilis y tuberculosis, procesos estos que cursan con inflamación ocular y en ocasiones con nódulos de iris, debiendo ser diferenciados de melanoma y nevus de iris. Puesto que existen otros medios menos agresivos no se realiza de rutina. Se puede realizar mediante biopsia por aspiración, bajo microscopio quirúrgico, con una aguja de 25G conectada a un tubo flexible de plástico y éste a una jeringa de 10 cc. La aguja se inserta tangencialmente a través de córnea periférica dirigiéndose hacia la lesión sospechosa. Posteriormente se aspira tejido y se retira lentamente la aguja. Luego se separa del tubo de plástico y se sumerge en solución salina, se conecta la aguja a la jeringa directamente y se aspira la solución junto al material dentro del tramo de la aguja. El aspirado se coloca en las láminas correspondientes para los estudios citológicos a realizar⁵⁵.

- **Biopsia de la glándula lagrimal:** Está descrita la implicación de la glándula lagrimal en la sarcoidosis con una frecuencia que oscila entre el 7 y el 69%³³. Su biopsia resulta útil y esta indicada en casos sospechosos de padecer esta patología, sobre todo si esta asociado a ojo seco y agrandamiento palpable de la glándula. Se realiza con anestesia local, en infraversión y con la simple eversión del párpado, queda expuesta la glándula de la que se escinde una porción en cuña con las tijeras.

- **Biopsia de vítreo (Figuras 3 y 4):** El vítreo, a diferencia de la mayoría de las estructuras oculares, es accesible para conseguir una biopsia con una mínima alteración de la función visual y de la

integridad ocular. Ha demostrado su utilidad en los casos en los que el diagnóstico constituye un dilema y el proceso inflamatorio está mayoritariamente confinado al polo posterior. Sus indicaciones incluyen a pacientes con uveítis crónica que no responden al tratamiento con antiinflamatorios sistémicos y/o locales; casos con presentación clínica atípica; en los que los estudios de laboratorio no arrojen resultados concluyentes y en los que aparezca amenaza de pérdida aguda de la visión⁵⁶. La morbilidad de la biopsia de vítreo es baja, aunque debe tenerse en cuenta que pacientes con historia de inflamación intraocular tienen condicionantes especiales, como la presencia de adhesiones patológicas vitreoretinianas o fibrosis de la base del vítreo con el consiguiente riesgo de complicaciones⁵⁷. Se realiza por aspirado vítreo (abordaje mediante una vía) o por vitrectomía vía pars plana (abordaje mediante tres vías). La aspiración del vítreo es fácil de realizar y algunos autores proponen incluso llevarla a cabo fuera del quirófano, pero se asocia con riesgo de desprendimiento de retina por las tracciones vítreas que pueden producirse durante su realización, riesgo que se minimiza con la vitrectomía vía pars plana (VPP). Algunos estudios refieren que aproximadamente el 50% de los ojos previamente vitrectomizados con fines diagnósticos han mejorado su agudeza visual por lo que probablemente sea la técnica más recomendada para llevar a cabo una biopsia vítreo^{56,58-60}.

- *Abordaje por una vía:* Está indicada en la obtención de muestras de vítreo para cultivos diagnósticos. Se realiza con anestesia peribulbar, en quirófano con microscopio quirúrgico, seleccionando el lugar de entrada a 3mm del limbo corneal en pacientes afáquicos y a 4mm en los fáquicos, se prefiere el lado temporal por ser más accesible; se puede realizar por aspiración manual o mecánica.

Por vía manual, se punciona, después de la disección conjuntival de la zona, con una aguja de calibre 20 a 22G conectada a un tubo de silicona corto y flexible, y éste a una jeringa de 5ml. Se aspira aproximadamente 0,5ml de vítreo, controlando la presión intraocular. Posteriormente la esclerotomía se cierra con nylon 8/0; como es una técnica en la que no se realiza el corte del vítreo de forma simultánea, puede tener como desventaja el que se puedan provocar tracciones no controladas, enclavamiento vítreo y diálisis de la ora serrata.

Por vía mecánica, se crea una esclerotomía con un cuchillete de calibre 20, por la que

se introduce un vitreotomo conectado a una jeringa de 5ml. Posteriormente se realiza una aspiración mecánica de 0,5ml de humor vítreo no diluido, con una velocidad de corte bajo (100-200 cortes por minuto) para evitar el daño celular, mientras se va controlando la presión externa del globo ocular. Actualmente se han desarrollado sistemas de vitrectomía calibre 23 con sistema de aspiración y corte incorporado lo que facilita la maniobra e incluso existe el sistema de vitrectomía 25G^{10,25}.

- *Abordaje mediante tres vías:* Puede llevarse a cabo por aspiración con línea de infusión cerrada o por aspiración con aire. Nos permite realizar el abordaje con fines diagnósticos y terapéuticos. Es una técnica más segura y recomendable, permite obtener un mayor volumen de vítreo y un mejor control de la presión intraocular en todo momento. Como desventaja se ha descrito la mala visualización por los reflejos que induce el aire intraocular, en caso de realizarse la aspiración con aire, ello puede evitarse en parte utilizando sistemas de lentes de campo amplio acopladas al inversor de imagen del microscopio.

La cánula de infusión se coloca en la pars plana, sin permitir el paso de fluido intraocular. La vitrectomía por aspiración con aire se realiza con la cánula de infusión en posición correcta, abrimos la línea inyectando aire en la cavidad vítreo a la vez que el ayudante aspira manualmente, con una jeringa de 10 cc conectada a la línea de aspiración y luego efectuamos la vitrectomía con el vitreotomo a baja velocidad de corte (100 a 200 corte por minuto); de esta manera se obtiene vítreo no diluido en el que la concentración de células es mayor, necesaria para realizar técnicas de laboratorio; el material puro para el estudio, se halla en la vía de aspiración y es necesario colocarlo en recipiente adecuado para su estudio. La vitrectomía con línea de infusión cerrada o bajo infusión de suero dará lugar a una muestra diluida que requerirá filtrado previo a los estudios de laboratorio^{10,25,54}.

En los últimos años se ha observado una creciente entrada de nuevos sistemas de vitrectomía, como son el 25 Gauge y el 23 Gauge, en contraposición al tradicional 20 Gauge. Estos sistemas tienen la ventaja de utilizar esclerotomías más pequeñas de hasta 0.5 mm de diámetro, que se realizan transconjuntivalmente y no requieren ser suturadas. Esto tiene la ventaja de acortar el tiempo quirúrgico, menos molestias en el postoperatorio para el paciente y una recuperación más rápida de la visión. Tienen la desventaja de

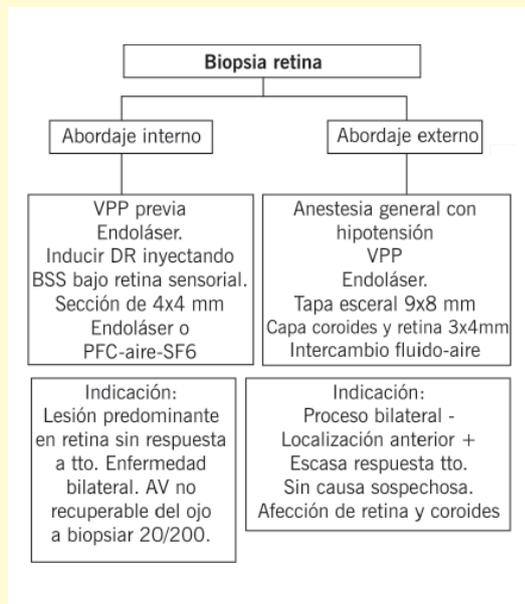
que los instrumentos son más flexibles (dificultad en la manipulación intraoperatoria) y existe un mayor riesgo de hipotonía en el postoperatorio. La vitrectomía pierde eficiencia, por lo que se deben utilizar altos vacíos y flujos de infusión. El sistema 23 G al parecer seguiría contando con las ventajas del 25 G, pero con vitrectomías más eficientes y ausencia de hipotonía postoperatoria (esclerotomías trasconjuntivales con túnel escleral autosellante).

Estudios que pueden realizarse con la muestra

- *Métodos indirectos*: estudian la reacción inmunológica del huésped frente al agente infeccioso a través del análisis de anticuerpos e inmunoglobulinas, anteriormente ya se han mencionado los diferentes estudios serológicos y sus indicaciones.
- *Métodos directos*: son los que identifican al germen por citología, cultivo o por medio de

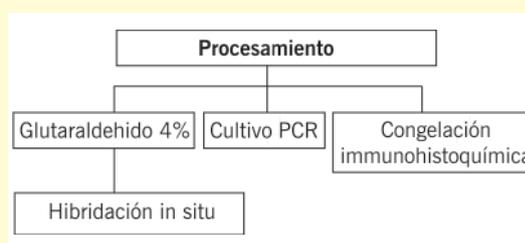
la PCR. La citología resulta útil en el diagnóstico diferencial del linfoma intraocular; en el caso del humor vítreo es válida siempre que podamos realizar los exámenes en fresco por ser un mal medio de conservación celular. No obstante su sensibilidad como estudio ha sido estimada en 50% más que la del estudio del humor acuoso⁵⁶. Si el vítreo es fluido se puede concentrar por diferentes métodos que permiten obtener extensiones mejor preservadas ricas en células como son: filtros de membrana Millipore o Porettec, citometría de flujo y centrifugación de muestras no diluidas a 700 G durante 5 minutos. La muestra también se puede concentrar en forma de bloques celulares mediante un fijador o sustancia solidificadora lo cual podría permitir su estudio como una biopsia cualquiera. Las tinciones de rutina para el estudio citológico de las extensiones son las de Papanicolaou, Giemsa o Romanowski. Los cultivos ya sean de vítreo o de acuoso permiten identificar bacterias, hongos o virus. En ocasiones el bajo volumen de la muestra y el lento crecimiento de algunos gérmenes lo hacen poco sensibles en ocasiones, por lo que en estos casos se prefiere la PCR^{25,53}.

Figura 5.
Biopsia retina



- *Biopsia de retina* (Figuras 5 y 6): En los casos en que la lesión predomine a nivel de la retina y que su evolución constituya tanto un dilema terapéutico como diagnóstico, debe ser considerada la biopsia de retina, siendo indicación en los pacientes en los que la terapia anti-inflamatoria y anti-infecciosa no demuestran particular eficacia; en los que la enfermedad es bilateral y el ojo al que se le realizará la biopsia tiene una agudeza visual no recuperable inferior a 20/200, así como en aquellos casos en los que el ojo contralateral presente un proceso que constituya una amenaza importante para la visión del mismo y en pacientes inmunodeprimidos en los cuales los patrones de diagnóstico clínico de inflamación ocular estén enmascarados por una mala respuesta inmune y los estudios serológicos y de biopsia vítrea no sean concluyentes^{61,62}.

Figura 6.
Procesamiento biopsia retina



El procedimiento se lleva a cabo en el quirófano bajo microscopio quirúrgico habiendo considerado adecuadamente la localización de la lesión. El lugar de la toma de muestra debe de estar situado alejado de las grandes arcadas vasculares, de ser posible se prefiere la localización nasal superior como ideal para evitar que cualquier sangrado inesperado afecte la mácula, además la zona superior es preferible pues así actuara mejor el gas en el periodo postoperatorio ayudando a reparar la apertura traumática de la retina. La

lesión es más accesible estando por detrás del ecuador pues las lesiones anteriores dificultan el acceso del instrumental quirúrgico. Otro aspecto importante es la selección de un área activa debido a que biopsias de retina normal, inactiva o atrófica no proporcionan información útil, lo ideal es tomar una muestra de retina activa con un borde de retina normal⁵⁴.

- *Abordaje interno:* Usualmente se realiza una vitrectomía pars plana previa a la toma de la muestra, el sitio de la biopsia es demarcado rodeándolo con una doble fila de disparos de endoláser o endodiatermia. Si la retina está aplicada se inducirá un pequeño desprendimiento inyectando solución salina balanceada bajo la retina sensorial hasta formar una ampolla, la parte interna de la zona de la retina previamente demarcada es cortada con unas tijeras y extraída con el uso de unas finas pinzas, el área a tomar es de 4x4 mm. En caso de existir o sospechar lesiones subretinianas se toma material adicional del espacio subretiniano, sin escindir la retina sensorial que le queda por encima. Dicho material puede ser extraído con unas pinzas o aspirado por medio de una aguja con una inclinación ligera conectada a una jeringa de tuberculina. Cualquier sangrado intraoperatorio puede ser controlado aumentando la presión intraocular subiendo la altura de la botella de infusión y de manera adicional en caso de ser necesario puede volverse a aplicar endoláser o endodiatermia para prevenir el desprendimiento de retina. Con el mismo objetivo puede utilizarse el perfluorocarbono que es intercambiado por aire al final de la cirugía, para dejar un gas expansible intraocular, como el sulfuro hexafluoride, SF₆^{53,54,61,63}.
- *Abordaje externo:* Biopsia coriorretiniana: Debe ser considerada en aquellos pacientes con un proceso inflamatorio bilateral que amenace la visión, con mala respuesta terapéutica sin causa definida y que afecte tanto a la coroides como a la retina. Ha probado su utilidad en el diagnóstico diferencial de entidades infecciosas, inmunológicas, malignas o degenerativas; estableciendo el diagnóstico específico o el mecanismo de la enfermedad y como resultado la estrategia terapéutica específica. A diferencia de la biopsia de retina, abordaje interno, es necesario que el sitio donde se tome la muestra tenga una localización anterior ya que así la hoja del cuchillete se orienta perpendicular a la superficie del globo ocular asegurando una incisión completa en profundidad de retina y coroides, además de

que disponemos del espacio requerido para una adecuada manipulación del bloque coriorretiniano una vez escindido^{54,64}.

El método se lleva a cabo bajo anestesia general manteniendo la presión arterial baja todo el acto quirúrgico. El acto comienza con una VPP, aunque hay cirujanos que prefieren realizar esta pocos días antes; el objetivo de la misma es tomar muestra para biopsia vítrea y prevenir la extrusión del vítreo a través del lugar de la biopsia; luego el sitio de la lesión es demarcado con endoláser. Se talla entonces un tapa escleral de grosor completo, amplia, puede medir 9 x 8 mm, que coincida con el sitio de toma de la biopsia y se aplica una doble fila de endodiatermia en la periferia del lecho creado para prevenir el sangrado; una vez realizada ésta se procede al corte de la retina y de la coroides a la vez, mediante dos incisiones paralelas al limbo que se completan con una tijera de Van Ness, este proceder se realiza por dentro del área de endodiatermia, retirando un rectángulo de 3x4 mm. Al retirar la muestra es muy importante marcarla adecuadamente por una de sus esquinas con el fin de que no nos perdamos en la identificación de las relaciones anatómicas y no perder la porción retiniana en la cavidad vítrea; además es básico pasar inmediatamente al procesamiento y conservación de la muestra para su estudio. El colgajo escleral se cierra con una sutura firme ya sea continua o interrumpida, con nailon 9/0 ó 10/0; al final puede llevarse a cabo un intercambio fluido-aire para concluir la técnica^{53,61,63,65}.

Estudios que pueden realizarse con la muestra. La muestra obtenida se divide en cuatro partes:

- La primera, se colocará en una solución de glutaraldehído al 4% y se dispone para practicar el análisis histopatológico rutinario. También se puede realizar microscopia electrónica.
- La segunda, para cultivo y realización PCR de agentes infecciosos específicos. Para el cultivo microbiológico se colocan pequeñas partes de tejido en placas de agar o en medio líquido, las cuales, después de ser incubadas entre 24 y 48 horas, brindarán información del agente específico, en caso de existir éste. La PCR se realiza por el método tradicional u otros técnicamente más elaborados como la transcriptasa inversa.
- La tercera, se somete a congelación de choque, realizándosele cortes de 6 micras de espesor, para obtener unas láminas que luego se preparan para su estudio inmunohistoquímico.

- La cuarta, es utilizada en hibridación in situ, técnica especialmente útil cuando no sólo se necesita detectar la existencia de un microorganismo o molécula sino también su localización dentro del tejido. Esta técnica puede realizarse preservando la muestra por congelación o utilizando formaldehído y/o glutaraldehído y sumergiéndolo en parafina.

Conclusiones

El manejo de un paciente con un proceso inflamatorio ocular es usualmente una tarea difícil para los oftalmólogos, especialmente cuando los hallazgos no se correlacionan con manifestaciones sistémicas; además, al ser el ojo un órgano relativamente aislado, sus afecciones no siempre tienen expresión hematológica por lo que a veces no son fructíferos los estudios sanguíneos; es en estos casos cuando debemos decidir la mejor conducta terapéutica con el fin de conservar la visión. Conocer con qué recursos contamos hoy día en que los avances en las técnicas e instrumentación de microcirugía ocular nos permiten marchar junto al desarrollo alcanzado por las ciencias de investigación en diferentes campos, es un arma importante, recordando en todo momento que las técnicas revisadas en este trabajo constituyen técnicas invasivas de diagnóstico y no están exentas de complicaciones que pueden conllevar incluso a la pérdida del órgano por lo que el uso de estas herramientas debe ser considerado de acuerdo a las indicaciones mencionadas para cada caso en particular y no de forma rutinaria. Es además aconsejable contar con el personal y los medios adecuados para realizar de manera óptima el estudio de la muestra tomada.

Bibliografía

1. O'Connor R. Current Classification of uveitis. En: Saari KM (ed). *Uveitis Update*. Amsterdam; New York; Oxford: Elsevier Science Publisher B.V 1984;3-6.
2. Brézin AP. Sémiologie et classification des uvéites. *Rev Prat* 1999;49(18):1982-8.
3. Tabbara KF. Uveitis Posterior: Diagnóstico Diferencial. En: Alió y Sanz J, Carreras B, Ruíz Moreno JM. *Inflamaciones oculares*. Barcelona: Ciba Vision Ophthalmics 1995;339-42.
4. Smith RE, Nozik RA. *Uveitis: a clinical approach to diagnosis and management*. 2nd. ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1989;6.
5. Guex-Crosier Y. Épidémiologie des uveites. *Rev Prat* 1999;49(18):1989-94.
6. Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol* 1996;80(9):844-8.
7. Vadot E, Barth E, Billet P. Epidemiology of uveitis- Preliminary results of a prospective study in Savoy. En Saari KM (ed). *Uveitis Update*. Amsterdam; New York; Oxford: Elsevier Science Publisher B.V 1984;13-6.
8. Schlaegel TF. Geography and race in Uveitis. En Saari KM (ed). *Uveitis Update*. Amsterdam; New York; Oxford: Elsevier Science Publisher B.V 1984;7-11.
9. Dick AD, Forrester J. Pruebas inmunológicas en el diagnóstico diferencial de uveítis anterior y posterior. En: Alió y Sanz J, Carreras B, Ruíz Moreno JM. *Inflamaciones oculares*. Barcelona: Ciba Vision Ophthalmics 1995;345-52.
10. Adán A. Cirugía vitreoretiniana y uveítis. En: *Cirugía vitreoretiniana: indicaciones y técnicas: LXXV ponencia oficial de la Sociedad Española de Oftalmología 1999 / Sociedad Española de Oftalmología*. Madrid, 1999. p. 299-315.
11. *On-Line Medical Dictionary*. En URL: <http://cancerweb.ncl.ac.uk/omd/index.html>.
12. Santos Hercos BV. *Ecografía en uveítis*. Tesis doctoral presentada a la Universidad Autónoma de Barcelona; director Joaquín Barraquer; co-director Pedro Quesada Marín. Barcelona, 2001.
13. Deschenes J, Mansour M, Rudzinski M. Ultrasound and ultrasound biomicroscopy as a diagnostic tool. *Dev Ophthalmol* 1999;31:14-21.
14. Chan CC, Shen DF. Newer methodologies in immunohistochemistry and diagnosis. *Dev Ophthalmol* 1999;31:1-13.
15. Hassenstein A, Bialasiewicz AA, Richard G. Optical coherence tomography in uveitis patients. *Am J Ophthalmol* 2000;130(5):669-70.
16. Anticliiff RJ, Stanford MR, Chauhan DS, Graham EM, Spalton DJ, Shilling JS, et al. Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology* 2000;107(3):593-9.
17. Martenet A-C, Niemeyer G. Intérêt de l'électrorétinographie dans les uvéites. *Ophthalmologie* 1990;4:169-72.
18. Kretschmann U, Bock M, Gockeln R, Zrenner E. Clinical applications of multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol*. 2000;100(2-3):99-113.
19. Oh KT, Folk JC, Maturi RK, Moore P, Kardon RH. Multifocal electroretinography in multifocal choroiditis and the multiple evanescent white dot syndrome. *Retina* 2001;21(6):581-9.
20. Chan R, Tawansy KA, L-Hew T, Foster SC, Carter B. Diagnostic imaging studies or inflammatory systemic

- diseases with eye manifestations. En: Foster SC, Vitale AT. *Diagnosis and Treatment of uveitis*. Philadelphia: W.B.Saunders Co. 2002;104-37.
21. Smith RE, Nozik RA. *Uveitits: a clinical approach to diagnosis and management*. 2nd. ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1989;34-41.
 22. Muñoz Gil B. Actualización en uveítis posteriores. En: Alió y Sanz JL, Ruíz Moreno JM. *Curso de formación continuada a distancia en oftalmología. Universidad de Alicante: Ciclo 1997-1998*. Vol 6. Inst. de Oftalmología: Univ. de Alicante, 1997.p. 13-20.
 23. Zierhut M. Uveitis. *Volume I: differential diagnosis*. Buren: Aeolus Press 1995;5-29.
 24. *Posterior segment intraocular inflammation: guidelines*. The Hague: Kugler 1998;17-23.
 25. Cano J, Díaz M. *Diagnóstico desde los fluidos intraoculares*. En: URL: <http://www.ofthmo.com/sida/CAP53.HTM>.
 26. Gargiulo F, De Francesco MA, Nascimbeni G, Turano R, Perandin F, Gandolfo E, Manca N. Polymerase chain reaction as a rapid diagnostic tool for therapy of acute retinal necrosis síndrome. *J Med Virol*. 2003;69(3):397-400.
 27. de Boer JH, Verhagen C, Bruinenberg M, Rothova A, de Jong PT, Baarsma GS, *et al*. Serologic and polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1996;121(6):650-8.
 28. Nogueira ML, Siqueira RC, Freitas N, Amorim JB, Bonjardim CA, Ferreira PC, *et al*. Detection of herpesvirus DNA by the polymerase chain reaction (PCR) in vitreous samples from patients with necrotising retinitis. *J Clin Pathol*. 2001;54(2):103-6.
 29. Mitchell SM, Fox JD. Aqueous and vitreous humor samples for the diagnosis of cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 1995;120(2):252-3.
 30. Levinson RD, Hooks JJ, Wang Y, Chiu MT, Kellaway J, Chan CC. Triple viral retinitis diagnosed by polymerase chain reaction of the vitreous biopsy in a patient with Richter syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(5):732-3.
 31. Figueroa MS, Bou G, Marti-Belda P, Lopez-Velez R, Guerrero A. Diagnostic value of polymerase chain reaction in blood and aqueous humor in immunocompetent patients with ocular toxoplasmosis. *Retina* 2000;20(6):614-9.
 32. Dabil H, Boley ML, Schmitz TM, Van Gelder RN. Validation of a diagnostic multiplex polymerase chain reaction assay for infectious posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2001;119(9):1315-22.
 33. Stavrou P, Foster SC. Sarcoidosis. En: Foster SC, Vitale AT. *Diagnosis and Treatment of uveitis*. Philadelphia: W.B.Saunders Co. 2002;716.
 34. Sanson CM, Foster SC. Tuberculosis. En: Foster SC, Vitale AT. *Diagnosis and Treatment of uveitis*. Philadelphia: W.B.Saunders Co. 2002;266.
 35. Tamesis RR. Coccidioidomycosis. En: Foster SC, Vitale AT. *Diagnosis and Treatment of uveitis*. Philadelphia: W.B.Saunders Co. 2002;374.
 36. Singh G. Presumed Ocular Histoplasmosis Syndrome. En: Foster SC, Vitale AT. *Diagnosis and Treatment of uveitis*. Philadelphia: W.B.Saunders Co. 2002;354.
 37. Chorich III LJ. Bartonella. En: Foster SC, Vitale AT. *Diagnosis and Treatment of uveitis*. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2002;262.
 38. Michelson JB. Uveítis difusa. En: Stamper RL (ed). *Clínicas Oftalmológicas de Norteamérica.*: Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica 1995;66.
 39. Chan R, Tawansy KA, El-Helw T, Foster SC, Carter BL. Diagnostic imaging studies for inflammatory systemic diseases with eye manifestations. En: Foster SC, Vitale AT. *Diagnosis and Treatment of uveitis*. Philadelphia: W.B.Saunders Co. 2002;119-37.
 40. Gómez-Ulloa F, Corcóstegui B. *Angiografía Fluoresceínica y Láser*. LXIV Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. Palma de Mallorca 1988;16-9.
 41. Zierhut, M. Uveitis. *Volume I: differential diagnosis*. Buren: Aeolus Press, 1995;24-5.
 42. Stonga PE, Lim JI, Hamilton P. Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: Indications and Interpretation. An Evidence- based update. *AAO* 2003;110(1):15-21.
 43. Herbort CP, Bodaghi B, LeHoang P. Angiographie au vert d'indocyanine au cours des maladies oculaires inflammatoires: principes, interprétation schématique, sémiologie et intérêt clinique. *J Fr Ophtalmol*. 2001;24(4):423-47.
 44. Herbort CP, LeHoang P. Indocyanine green angiography in chorioretinal inflammator y disorders. En: BenEzra D. *Ocular inflammation: basic and clinical concepts*. Martin Dunitz, 1999;103-21.
 45. Gómez-Ulloa F, Suárez Rodríguez J, Corcóstegui B. Enfermedades inflamatorias de la retina y coroides. En: *Angiografía Fluoresceínica y Láser*. LXIV Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. Palma de Mallorca 1988;281-97.
 46. Van Liefferinge T, Sallet G, de Laey JJ. Indocyanine green angiography in cases of inflammatory chorioretinopathy. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1995;257:73-81.
 47. Herbort CP, LeHoang P, Guex-Crosier Y. Schematic interpretation of indocyanine green angiography in posterior uveitis using a standard angiographic protocol. *Ophthalmology* 1998;105(3):432-40.
 48. Corcóstegui B, Mateo García C, Gómez-Ulloa F. Inflammaciones del epitelio pigmentado. En: *Angiografía Fluoresceínica y Láser*. LXIV Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. Palma de Mallorca 1988;263-79.
 49. Stevens, RA, Saine PJ, Tyler ME. *Stereo atlas of fluorescein and indocyanine green angiography*. Boston: Butterworth Heinemann 1999;116.

50. Cimino I, Auer C, Herborth CP. Sensitivity of indocyanine green angiography for the follow-up of active inflammatory choriocapillaropathies. *Ocul Immunol Inflamm* 2000;8(4):275-83.
51. Stevens, RA, Saine PJ, Tyler ME. *Stereo atlas of fluorescein and indocyanine green angiography*. Boston: Butterworth Heinemann 1999;8.
52. Smith RE, Nozik RA. *Uveitits: a clinical approach to diagnosis and management*. 2nd. ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1989;42-6.
53. BenEzra D. *Ocular inflammation: basic and clinical concepts*. Martin Dunitz 1999;83-9.
54. Opremcak ME, Foster SC. Diagnostic surgery. En: Foster SC, Vitale AT. *Diagnosis and Treatment of uveitis*. Philadelphia: W.B.Saunders Co. 2002;215-21.
55. Shields JA, Shields CL. Iris melanoma. En: Hampton Roy F (ed). *Master techniques in ophthalmic surgery*. Baltimore: Williams & Wilkins 1995;673.
56. Papadaki T. Vitreous Biopsy for diagnosis of uveitis. Massachusetts Eye & Ear Infirmary Immunology Service. En: http://www.uveitis.org/Enhanced/MD_info/md_ppv.htm.
57. Adan AC, Corcóstegui B. Tratamiento quirúrgico de las uveitis: 71º Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, 1995, Salamanca / Alfredo Adan Civera; Borja Corcostegui Guraya. Madrid. 1995;3-23.
58. Verbraeken H. Diagnostic vitrectomy and chronic uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234(S):2-7.
59. Bovey EH, Herborth CP. Vitrectomy in the management of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2000;8(4):285-91.
60. Rodríguez A. Vitrectomía en la uveítis. *Anales del Instituto Barraquer* 1988;20:395-404.
61. Nussenblatt RB, Davis JL, Palestine AG. Chorioretinal biopsy for diagnosis purposes in cases of intraocular inflammatory disease. *Dev Ophthalmol* 1992;23:133-8.
62. Fujikawa LS, Haugen JP. Immunopathology of vitreous and retinochoroidal biopsy in posterior uveitis. *Ophthalmology* 1990;97(12):1644-53.
63. Nussenblatt RB. Use of chorioretinal biopsies in the diagnosis of uveitis. En: Dernouchamps JP, Verougstraete C, Caspers-Velu L, Tassinon MJ (ed). *Recent Advances in Uveitis*. Amsterdam/New York: Kugler Publications 1993;455-8.
64. Martin DF, Chi-Chao Ch, Marc D de S, Palestine AG, Davis JL, Scott MW, et al. The role of chorioretinal biopsy in the management of posterior uveitis. *Ophthalmology* 1993;100(5):705-14.
65. Nussenblatt RB. Biopsia coriorretiniana. Contribución especial. En: Alió y Sanz J, Carreras B, Ruíz Moreno JM. *Inflamaciones oculares*. Barcelona: Ciba Vision Ophthalmics 1995;335-7.