

Primer Consenso Chileno de Grupo de Estudio de Tuberculosis Ocular

First Chilean Consensus Document of the Ocular Tuberculosis Study Group

Cristhian A. Urzua¹, Paulina Liberman², Nadia Escobar³, Pablo Sabat⁴, Mariluz Hernández⁵, Luis Peña⁶, Ricardo Stevenson⁷, María Eugenia Pérez⁸ y María Elvira Balcells⁹

¹Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Oculares y Sistémicas. Departamento de Oftalmología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Clínica Alemana- Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

²Departamento de Oftalmología. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Servicio de Oftalmología, Hospital Dr. Sótero del Río. Puente Alto, Chile.

³Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis, Departamento de Enfermedades Transmisibles, Ministerio de Salud, Gobierno de Chile.

⁴Servicio de Oftalmología, Hospital Del Salvador. Santiago, Chile

Departamento de Oftalmología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Clínica Las Condes, Santiago, Chile

⁵Equipo Técnico Tuberculosis, Dirección Servicio de Salud Oriente.

⁶Departamento de Oftalmología. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Servicio de Oftalmología, Hospital Dr. Sótero del Río. Puente Alto, Chile.

⁷Centro de la Visión. Santiago, Chile.

Servicio de Oftalmología, Hospital Dr. Sótero del Río. Puente Alto, Chile.

⁸Departamento de Broncopulmonar adulto del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar.

Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis (PROCET) del Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota (SSVQ).

⁹Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a esta publicación.

Fuente de financiamiento: Ninguna

Recibido: marzo de 2023

Resumen

Introducción: El tratamiento de la tuberculosis (TB) ocular es un tema que genera controversia en el mundo. Para el correcto manejo de estos pacientes, es necesario el desarrollo de guías que consideren la epidemiología de la TB ocular en cada nación. El objetivo de este consenso fue discutir de forma interdisciplinaria la epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico, estudio y tratamiento de los pacientes con TB ocular, para establecer un algoritmo de tratamiento y proponer qué pacientes deben ser tratados en Chile y con qué tratamiento. Además, se establecieron acuerdos para efectuar quimioprofilaxis de los pacientes con TB latente que tienen indicación de tratamiento inmunosupresor por enfermedades inflamatorias oculares.

Palabras clave: tuberculosis; Chile; coroiditis serpigínosa; escleritis; uveítis; quimioprofilaxis.

Abstract

The treatment of ocular tuberculosis (TB) remains controversial worldwide. The development of guidelines for ocular TB can facilitate the approach and management of these patients. These guidelines should be developed regionally, considering the local TB epidemiology. The objectives of this consensus are: to initiate an interdisciplinary discussion about the epidemiology, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, workup and treatment of patients with ocular TB, to establish a treatment algorithm and define which patients should be treated in Chile and how and, to analyze and discuss the published data regarding chemoprophylaxis for patients with latent TB who need to start immunosuppressive treatment due to inflammatory ocular conditions.

Keywords: tuberculosis; Chile; serpiginous choroiditis; scleritis; uveitis; chemoprophylaxis.

Correspondencia a:

María Elvira Balcells Marty
ebalcells@uc.cl

Paulina Liberman Salazar
paulinalibermans@gmail.com

Introducción

En Chile, desde el año 2010 hasta el 2020 se han notificado 251 casos de tuberculosis (TB) del ojo (Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10 A15.8) (de ahora en adelante, TB ocular), lo que corresponde a 4,2% de todas las TB extrapulmonares diagnosticadas en el mismo período. Si bien es una enfermedad poco frecuente, es posible observar un incremento paulatino del número de casos anuales¹.

El tratamiento de la TB en todas sus formas está normado en nuestro país en la “Norma Técnica para el control y eliminación de la tuberculosis”². Sin embargo, la TB ocular es una enfermedad de difícil diagnóstico, cuyas manifestaciones pueden ser similares a otros cuadros inflamatorios oculares de origen no infeccioso. Por ello, es frecuente que exista discrepancia entre oftalmólogos, infectólogos y broncopulmonares en la precisión del diagnóstico y la necesidad de tratamiento³⁻⁵. Asimismo, es común que dentro del estudio de una patología ocular inflamatoria se identifique una TB latente, no necesariamente relacionada con la enfermedad oftalmológica⁶. Por otro lado, tampoco ha sido establecida la temporalidad ideal entre el inicio de la terapia de quimioprofilaxis para TB y el inicio de corticosteroides u otros inmunosupresores para el tratamiento de la inflamación intraocular, así como la terapia inmunosupresora de elección para este subgrupo de pacientes con TB latente y enfermedad inflamatoria ocular no tuberculosa.

Metodología

A inicios de 2022 surge la inquietud de establecer un trabajo multidisciplinario consensuado para el diagnóstico y manejo de los pacientes con TB ocular, como también de los pacientes con enfermedades inflamatorias oculares no-tuberculosas portadores de TB latente.

Se extendió una invitación, vía correo electrónico, a médicos oftalmólogos, infectólogos, broncopulmonares y al equipo de TB del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) a integrarse al “Grupo de Estudio de Tuberculosis Ocular”. Se estableció una primera reunión para el día 22 de marzo de 2022 y los especialistas interesados en participar inscribieron su participación en uno de dos grupos: “Diagnóstico de tuberculosis ocular” y “Tratamiento de tuberculosis ocular y de pacientes con enfermedad ocular inflamatoria no-tuberculosa portadores de tuberculosis latente”. El primer grupo quedó conformado por tres oftalmólogos y un especialista en enfermedades infecciosas (RS, LP, PS, MH) y el segundo por dos oftalmólogos, un especialista en enfermedades infecciosas y la Jefa del Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis (PRO CET) del MINSAL (CU, PL, MEB, NE). Se rea-

lizaron seis reuniones en las cuales se asignaron tareas de revisión bibliográfica y redacción de los distintos apartados de este artículo y luego se revisó en conjunto cada sección. Luego, una comisión de armonización (CU, PL, NE, MEB) se encargó de redactar el texto, tablas y figuras, presentando en una última reunión el documento final, donde nuevamente todos los participantes pudieron realizar observaciones y modificaciones. Finalmente, se invitó a un especialista broncopulmonar (MEP) para revisión del documento y el establecimiento de recomendaciones con relación al estudio de imágenes sistémico.

La intención fue generar una pauta de enfrentamiento y manejo, tanto para oftalmólogos, como infectólogos, broncopulmonares, internistas y médicos generales, para el diagnóstico y manejo de la TB ocular.

Epidemiología

TB en el mundo

La TB continúa siendo un problema mundial de salud pública relevante. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año ocurren aproximadamente 10 millones de casos nuevos de TB activa en el mundo, de los cuales aproximadamente 70% son diagnosticados y notificados. Además, más de 500.000 casos son resistentes a rifampicina, presentando con ello importantes desafíos en el tratamiento y seguimiento.

La distribución mundial de morbilidad es heterogénea. En el año 2020, 43% de los casos diagnosticado en todo el mundo se concentraron en el Sudeste Asiático, 25% en África, mientras que Europa y América tuvieron 2,3 y 3% de los casos, respectivamente. Ocho países con alta carga de TB concentran dos tercios del total global de casos: India (26%), China (8,5%), Indonesia (8,4%), Filipinas (6,0%), Pakistán (5,8%), Nigeria (4,6%), Bangladesh (3,6%) y Sudáfrica (3,3%)⁷.

La mayoría de los casos de TB se presentan en el sexo masculino (56% en 2020), de manera similar a lo ocurre en nuestro país⁷.

La coinfección con el virus del VIH se reporta en 8% del total global de casos, aunque con amplias diferencias entre países, alcanzando cifras sobre 50% de los casos en algunos países de África⁷.

Al año 2019, la TB se presentaba como la 13ª causa de muerte de cualquier tipo en el mundo, y como la primera entre las causas infecciosas. Para el año 2020, la TB se ha mantenido entre las principales causas de muerte en el planeta, desplazado por COVID-19 al segundo lugar entre las causas infecciosas⁷.

TB en Chile

En Chile, la incidencia de TB tuvo un descenso importante durante el siglo XX, pasando de una de las tasas más

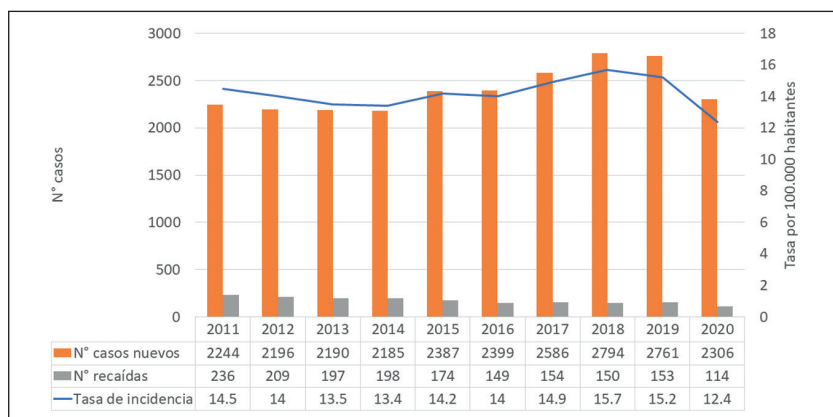


Figura 1. Tasa de incidencia de tuberculosis en todas sus formas, número de casos nuevos y recaídas por año a nivel nacional.

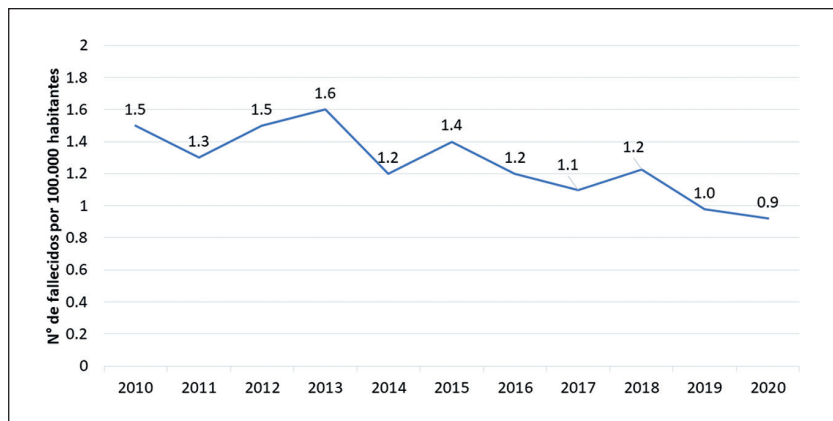


Figura 2. Tasa de mortalidad específica por TB en Chile.

Tabla 1. Factores de riesgo en los casos diagnosticados de tuberculosis en Chile 2020

Variable identificada	n (%)*
Extranjeros	625 (25,8)
Mayores de 65 años	419 (17,3)
Drogadicción	236 (9,8)
Alcoholismo	230 (9,5)
Infección por VIH	222 (9,2)
Diabetes mellitus	199 (8,2)
Contactos	107 (4,4)
Situación de calle	99 (4,1)
Otra inmunosupresión	91 (3,8)
Pueblos indígenas	77 (3,2)
Privados de libertad	36 (1,5)
Personal de salud	29 (1,2)
Residente de hogar	13 (0,5)

*número de casos (porcentaje del total de casos)

altas del mundo a comienzos del siglo, hasta alcanzar el umbral de la eliminación en el año 2000⁸. Posteriormente, el descenso de la incidencia se desaceleró alcanzando una tendencia estacionaria, para luego mostrar un ascenso durante el último quinquenio (Figura 1)⁹. La tasa de incidencia de TB en Chile mostró una caída importante en el 2020, causada por una disminución significativa de las actividades de pesquisa, en el contexto de pandemia por COVID-19.

En el 2020 se diagnosticaron 2.420 casos de TB activa en Chile, de los cuales 77,5% fueron de localización pulmonar y 22,5% extrapulmonar². La detección oportuna de casos pulmonares es una prioridad para el PROCET, debido a que estos son fuentes de transmisión de la enfermedad. Sin embargo, la TB extrapulmonar representa un desafío constante para los equipos clínicos por su complejidad diagnóstica.

En Chile, la tasa de mortalidad específica por TB se ha mantenido estable con leve tendencia a la baja durante el último decenio (Figura 2)^{1,10}.

De manera similar a lo que ocurre en el resto del mundo, la distribución de la morbimortalidad por TB en Chile es heterogénea, lo que denota la relevancia de factores sociales, económicos y culturales para esta enfermedad. Las tasas de incidencia más altas del país se concentran en la macrozona norte y algunas áreas de la Región Metropolitana. Los factores de riesgo más frecuentes para presentar TB en Chile son la nacionalidad extranjera (25,8% de los casos diagnosticados en el año 2020), la edad mayor a 65 años (17,3%) y el consumo de alcohol o drogas (9,5 y 9,8% de los casos, respectivamente). La coinfección con VIH se presentó en 9,2% de los casos diagnosticados en el año 2020 (Tabla 1).

TB ocular en Chile

Desde el año 2010 al 2020 se han notificado 251 casos de TB ocular lo que corresponde a 4,2% de todas las TB extrapulmonares diagnosticadas en el mismo período. Si bien es una enfermedad poco frecuente, es posible observar un incremento paulatino del número de casos anuales. La tasa de incidencia de TB ocular en la población general el año 2020 fue de 0,1 casos por cada 100.000 habitantes (Figura 3).

En relación a la distribución de la enfermedad por sexo y edad, se observa que la TB ocular en Chile es más frecuente en mujeres que en hombres, a la inversa de lo que ocurre para el total de casos de TB (Figura 4). En el gráfico se observa que el alza en la tasa de incidencia de TB ocular en el último quinquenio ha ocurrido fundamentalmente a expensas del género femenino.

En cuanto a la distribución por grupos de edad, se observa que la mayoría de los casos de TB ocular en Chile se diagnostican en el rango de 45 a 74 años de edad, lo cual se condice con una tasa de incidencia que aumenta

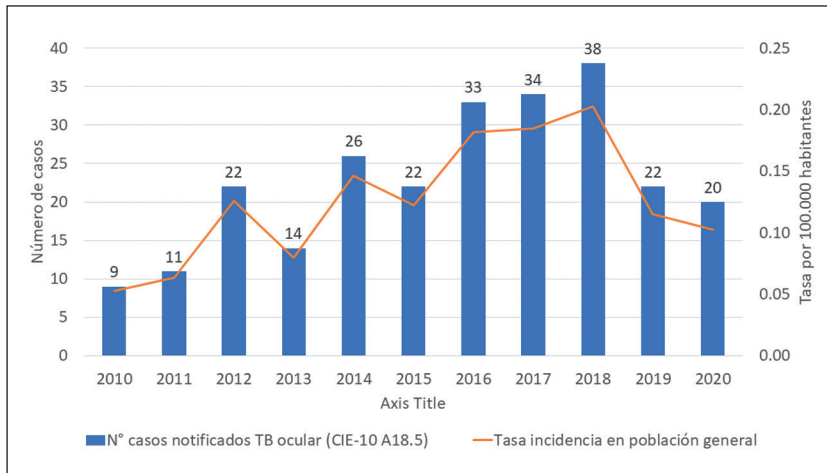


Figura 3. Tasa de incidencia de TB ocular y número neto de casos por año en Chile.

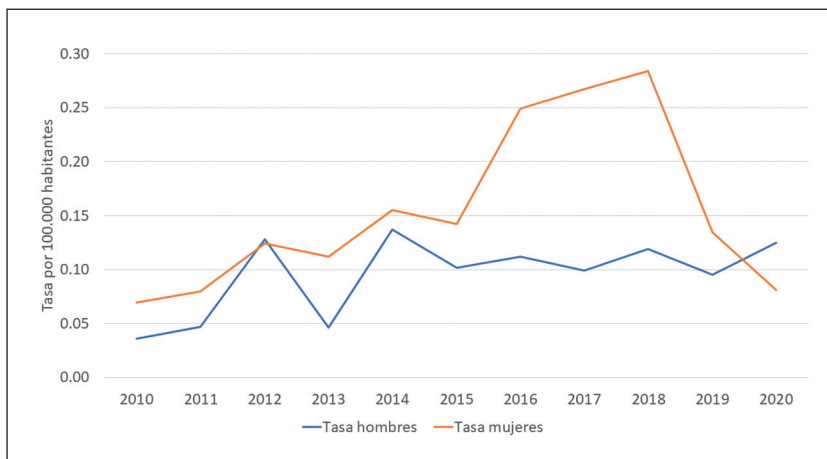


Figura 4. Tasa de incidencia de TB ocular en sexo masculino y femenino en Chile.

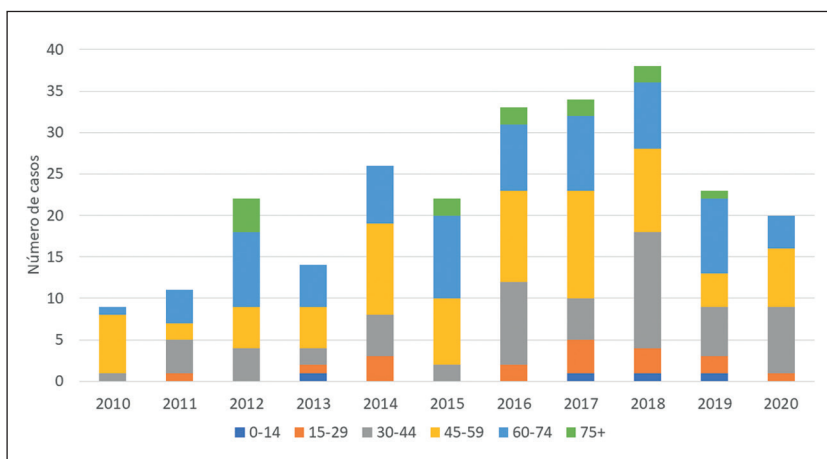


Figura 5. Número de casos de TB ocular por grupos de edad en Chile.

con la edad hasta los 75 años, para luego descender en el grupo de 75 y más años (Figura 5).

Entre los casos de TB ocular notificados entre 2010 y 2020 en Chile, 23,9% son personas mayores de 65 años y 9,2% son personas de nacionalidad extranjera, 6,8% son personas diabéticas y 4,4% son trabajadores de la salud.

Finalmente, en relación a la distribución geográfica de los casos en el país entre los años 2010 y 2020, 60,6% de los casos de TB ocular en Chile se han presentado en personas que residen en la Región Metropolitana, seguido de 10,8% de los casos en residentes en la Región de Los Lagos. Al observar las mismas variables para el último quinquenio (2016-2020), los casos residentes en la Región Metropolitana disminuyen a 51,7% del total, y los de la Región de Los Lagos aumentan a 18,4%; el incremento en esta última región responde a 22 casos diagnosticados en el Servicio de Salud Osorno entre 2016 y 2018 (Figura 6).

Fisiopatología de la TB

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* ocurre habitualmente luego de la inhalación de pequeñas gotitas respiratorias que contienen la bacteria. Por esta vía, *M. tuberculosis* llega a los alvéolos pulmonares, donde invade y se multiplica en el interior de macrófagos. La respuesta inmune inicial incluye principalmente macrófagos alveolares, neutrófilos y otros factores de la inmunidad innata, la que generalmente es insuficiente para contener la replicación de *M. tuberculosis*, que continúa durante semanas, tanto en el foco inicial como en focos metastásicos linfohematógenos extrapulmonares. *Mycobacterium tuberculosis* utiliza varias estrategias para sobrevivir dentro de los fagosomas de macrófagos mientras retrasa

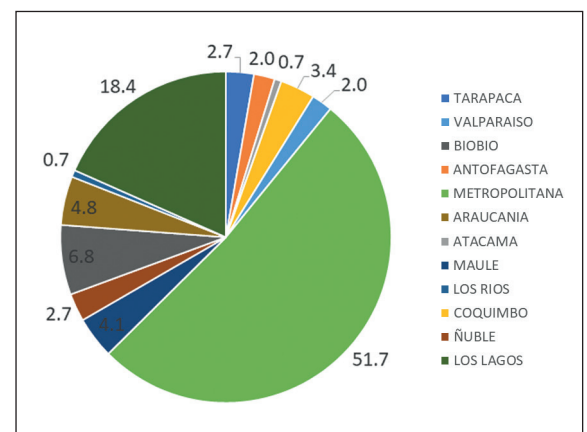


Figura 6. Porcentaje (%) de casos de TB ocular notificados entre 2016 y 2020 por región en Chile.

o previene una respuesta inmune efectiva. Luego de un par de semanas, sobreviene el desarrollo de la inmunidad celular. La hipersensibilidad tisular en la TB es florida en comparación con otras infecciones intracelulares, y el daño patológico resultante varía según el grado de hipersensibilidad y la concentración local de los antígenos de *M. tuberculosis*. Según sean la carga de antígenos y el grado de hipersensibilidad tisular del hospedero, la organización de linfocitos, macrófagos, células gigantes de Langhans, fibroblastos y capilares da como resultado la formación de granulomas que varían desde aquellos altamente estructurados, a formas menos organizadas con importante necrosis y reacción tisular exudativa de tipo caseosa. Cuando la respuesta inflamatoria tisular es marcadamente deficitaria se producen infecciones diseminadas con alta carga bacteriana, como la TB miliar¹⁰.

La evolución natural de la TB determina que en la mayoría de los casos (> 90%), la infección inicial se controla y la única evidencia de ella es la respuesta inmunológica que se objetiva con la positividad de pruebas diagnósticas para TB, denominándose así “TB latente”. La inmunidad que resulta de la infección natural se mantiene mediante la persistencia de bacilos tuberculosos “latentes”, pero viables, con ocurrencia de reactivación subclínica intermitente; la vigilancia activa de las células T CD4+ así como de citoquinas como interferón- γ y FNT- α son claves para mantener la inactividad¹⁰. Sin embargo, una reactivación puede surgir de estos sitios de infección asintomática o subclínica si no ha sido tratada previamente, llevando al desarrollo de TB clínicamente activa.

Manifestaciones clínicas

TB pulmonar

La manifestación clínica más frecuente de la TB activa es la forma pulmonar, la que corresponde a más de 80% de las presentaciones. En la minoría de casos, el complejo primario, que consiste en el foco pulmonar inicial (el foco de Ghon) y los ganglios regionales de drenaje, alcanza una magnitud suficiente para que la hipersensibilidad, necrosis y posterior calcificación sea visible radiográficamente, produciendo el complejo de Ranke (focos calcificados parenquimatosos y mediastínicos). En algunos pacientes, el complejo primario puede progresar. En los niños, grandes ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos pueden llevar a colapso bronquial con atelectasia distal o erosionarse hacia un bronquio y diseminar la infección distalmente. Además, por lo general en los niños, pero también en pacientes de edad avanzada y en hospederos inmunocomprometidos, el foco primario puede convertirse en un área de neumonía avanzada, la denominada “enfermedad primaria progresiva”, que se puede cavitarse y diseminar a través de los bronquios. En adolescentes y adultos jóvenes,

el foco primario subpleural puede romperse, liberando bacilos y antígenos en el espacio pleural produciendo un empiema pleural tuberculoso.

Durante la diseminación linfo-hematógena de *M. tuberculosis*, previa al desarrollo de inmunidad celular estable, se siembran principalmente las áreas apical-posterior del pulmón, donde la enfermedad puede progresar sin interrupción o bien –con más frecuencia– después de un período de latencia de meses o años, lo que resulta en TB pulmonar del adulto o TB de tipo reactivación^{11,12}.

Los síntomas y signos de la TB pulmonar incluyen la presencia de tos (generalmente productiva) con esputo (mucopurulento o purulento), y en ocasiones hemoptisis de volumen variable. Los pacientes pueden desarrollar cansancio, disnea progresiva, pérdida de peso gradual, anorexia, fiebre y sudoración nocturna¹³.

TB extrapulmonar

La diseminación inicial de *M. tuberculosis* puede comprometer prácticamente cualquier tejido u órgano extrapulmonar, llevando a múltiples presentaciones clínicas incluyendo la TB gastrointestinal (peritonitis tuberculosa, TB gastrointestinal, linfadenitis tuberculosa mesentérica, entre otras), TB genitourinaria (renal, vesical, testicular, prostática, uterina, genital, otras), TB ganglionar (linfadenitis tuberculosa o escrófula, más comúnmente cervical), TB osteoarticular (espondilitis o mal de Pott, artritis, otras), TB de mediastino (pericarditis, mediastinitis fibrosante), TB cutánea, laringitis tuberculosa, otitis tuberculosa, pericarditis tuberculosa, TB ocular, TB del sistema nervioso central (tuberculoma y meningitis tuberculosa) y formas diseminadas como la TB miliar¹⁴.

TB ocular

La TB ocular puede afectar a cualquier parte del ojo y puede presentarse con o sin evidencia de TB sistémica. Se han descrito tres mecanismos de infección y de enfermedad en la TB ocular:

- *Infección ocular directa* desde una fuente exógena (TB ocular primaria). Los pacientes presentan afectación extraocular (párpados, aparato lagrimal, anexos, esclerótica, conjuntiva o córnea) como resultado del contacto directo con el ojo¹⁵.
- *Diseminación hematógena*. Es el mecanismo más frecuente. Los bacilos tuberculosos alcanzan el ojo desde un foco pulmonar primario o un sitio extrapulmonar (TB ocular secundaria). La siembra puede ocurrir por una infección primaria o la reactivación de una lesión latente. Este mecanismo afecta con mayor frecuencia al tracto uveal, conformado por el iris y el cuerpo ciliar en el segmento anterior del ojo, y la coroides en el posterior. Por tanto, el compromiso ocular de la TB puede manifestarse como una uveítis anterior, intermedia, posterior o panuveítis (granulomatosa o

no granulomatosa). La coroides recibe el mayor flujo sanguíneo por unidad de tejido en el cuerpo y crea un ambiente rico en oxígeno, análogo al vértice del pulmón¹⁶. Los macrófagos cargados de *M. tuberculosis* se depositan en los primeros lechos capilares al entrar en el ojo, lo que determina que la uveítis posterior sea la presentación más común de la TB ocular. Los bacilos se multiplican y promueven la inflamación local, que se manifiesta como un tubérculo corioideo¹⁷. Los tubérculos que coalescen o se agrandan se denominan tuberculomas. Estos involucran todas las capas de tejido corioideo y están rodeados por vasos sanguíneos corioideos obliterados. Esta lesión puede licuarse formando un absceso subretinal. El epitelio pigmentario de la retina suprayacente permanece normal en las primeras etapas, pero más tarde puede alterarse, presentando pigmentación y, en algunos casos, desprendimiento de la retina¹⁷. Las manifestaciones clínicas incluyen coroiditis, coriorretinitis, granuloma corioideo, neuritis óptica, granuloma del disco óptico, absceso subretiniano, celulitis orbitaria, escleritis, escleritis necrosante, escleritis posterior, escleroqueratouveítis, queratitis intersticial y granuloma de cámara anterior^{18,19}.

- **Reacción de hipersensibilidad.** Ocurre con posterioridad a la exposición de antígenos de *M. tuberculosis* al sistema inmune, desde un foco de infección que puede estar distante. Este mecanismo es poco frecuente. Las manifestaciones no son exclusivas de infección por *M. tuberculosis* y pueden incluir epiescleritis, flictenulosis (queratoconjuntivitis flictenular) y vasculitis retiniana oclusiva; este último es similar al observado en la enfermedad de Eales. El mecanismo fisiopatológico es poco conocido^{20,21}.

Diagnóstico

Fenotipos característicos de TB ocular

Se estima que el compromiso oftalmológico en la TB ocurre entre 1 y 2% de los casos²². Este puede ocurrir por infección directa del tejido ocular por *M. tuberculosis*, una reacción inflamatoria secundaria a la infección o una mezcla de ambos fenómenos.

Se han descritos diferentes formas de manifestaciones oftalmológicas de la infección por *M. tuberculosis*. Sin embargo, no hay ningún fenotipo patognomónico y las características clínicas de estas presentaciones se sobreponen con varias otras entidades uveíticas. Por este motivo, la TB ocular, junto con la sífilis, son consideradas las “grandes simuladoras”.

A pesar de lo anterior, las dos presentaciones que han mostrado una asociación más fuerte con el diagnóstico de TB ocular activa y una mejor respuesta al tratamiento an-

tituberculoso son la coroiditis similar a serpiginosa (CSS) (Figura 7) y el tuberculoma corioideo (TC) (Figura 8)^{3,23-25}.

La CSS se caracteriza por presentar múltiples lesiones blanquecino-amarillentas en el polo posterior y la periferia media correspondientes a áreas de coriocalaritis. Estas lesiones pueden confluir dando aspecto serpiginoso. También la presentación puede iniciar como una placa de aspecto ameboideo²⁶.

El tuberculoma se presenta, generalmente, como una masa corioidea única, pero también en algunos casos puede tener lesiones satélite adyacentes. Un tubérculo puede medir hasta 4 mm de diámetro; no obstante, se han reportado masas corioideas de hasta 14 mm. Típicamente, la masa es elevada y se puede acompañar de desprendimiento de retina seroso o de una estrella macular²⁷.

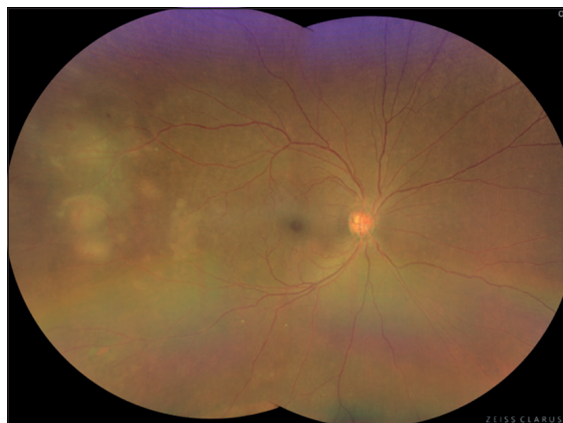


Figura 7. Coroiditis serpiginosa similar.

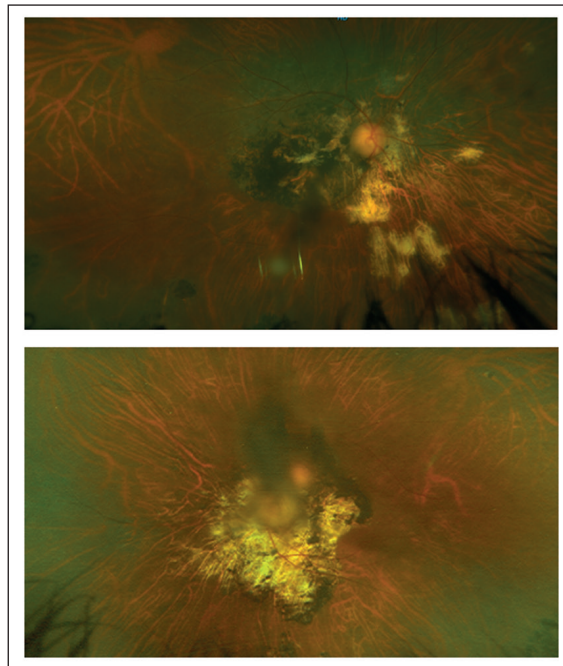


Figura 8. Tuberculoma corioideo.

A continuación, se señalan los diferentes cuadros clínicos asociados a infección tuberculosa:

- Uveítis anterior recurrente granulomatosa.
- Uveítis intermedia.
- Panuveítis.
- Vasculitis retinal oclusiva.
- Coroiditis (CSS, coroiditis multifocal, coroiditis monofocal, coroiditis ampiginosa, epitelio patía pigmentaria placoide posterior multifocal aguda).
- Tuberculoma coroideo.
- Escleritis (anterior, posterior, nodular).
- Panoftalmitis.

Al momento de plantear la etiología tuberculosa para cada una de estas formas de presentación, sugerimos considerar los factores de riesgo y el origen geográfico del paciente.

En esta guía, clasificamos los probables escenarios de sospecha de TB ocular en dos grupos (Grupo I *alta probabilidad* y Grupo II *probabilidad baja* de TB ocular), según el grado de certeza y la necesidad de indicar tratamiento antituberculoso (Figura 9).

Los siguientes factores de riesgo aumentan considerablemente la probabilidad que la etiología sea tuberculosa. Por lo tanto, si estuviesen presentes, el umbral para iniciar tratamiento antituberculoso en pacientes del Grupo II será más bajo y no necesariamente requerirá evidencia radiológica compatible o falla de tratamiento.

Factores de riesgo especiales a considerar^{9,28-31}:

- Infección por el VIH: En Chile, las personas con infección por VIH tienen una tasa de incidencia de TB 23 veces mayor que la población general.
- Personal de salud: La literatura científica reporta que el riesgo de enfermar por TB es 3 veces más alto que en la población general.
- Personas privadas de libertad. En Chile, el riesgo de enfermar de TB en la cárcel es 18 veces mayor que en el resto de la población.
- Situación de calle. En Chile las personas que viven en situación de calle tienen una tasa de incidencia de TB 52 veces más alta que la población general.
- Rol de inmigración. El riesgo de TB es más alto en migrantes provenientes de países con alta endemia (tasa de incidencia de país de origen > 100 por 100.000 hab).
- Desnutrición extrema.
- Alcoholismo y drogadicción.
- Antecedente de contacto estrecho con paciente con TB pulmonar activa.

Pruebas diagnósticas de laboratorio

La TB puede afectar cualquier órgano y sistema por lo que las muestras posibles a estudiar son amplias. El diagnóstico de certeza de la TB activa es microbiológico, ya sea con pruebas moleculares, baciloscopia o cultivos en medios especiales.

Frente a un paciente con sospecha de TB ocular, es necesario:

- Conocer los antecedentes epidemiológicos individuales y familiares en relación con TB.
- Conocer si el paciente ha vivido en países de alta endemia o entornos con alta incidencia.
- Definir la presencia o ausencia de síntomas sistémicos compatibles con TB: pérdida de peso, sudoración nocturna, fiebre, tos y expectoración, hemoptisis, disfonía, hematuria, entre otros.

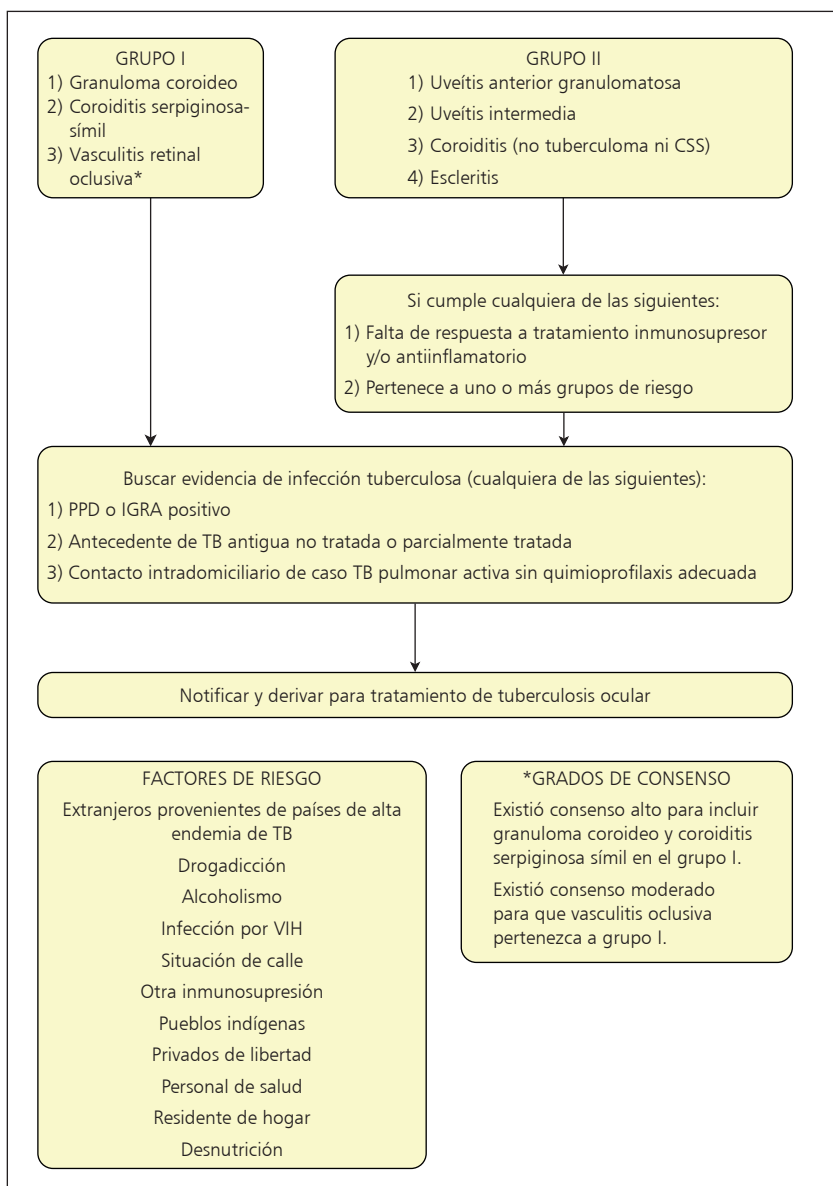


Figura 9. Grupos fenotípicos propuestos para la clasificación de pacientes con sospecha de TB ocular.

- Solicitar al menos radiografía (Rx) de tórax postero-anterior y lateral.
- En caso de síntomas respiratorios, se debe solicitar una muestra de esputo para diagnóstico de TB pulmonar con pruebas moleculares (reacción de polimerasa en cadena-RPC para *M. tuberculosis*).
- En caso de otro posible foco de enfermedad tuberculosa se debe estudiar de forma dirigida (por ej. ósea, intestinal, urinaria, ganglionar, entre otras).

Pruebas diagnósticas microbiológicas para TB activa

En Chile, las pruebas moleculares son el estudio diagnóstico de inicio para TB activa, por su rapidez, comparada al cultivo, y por su alta sensibilidad (16 ufc/mL en muestra de esputo) comparada a la baciloscopia^{2,32}. El Xpert-MTB-RIF Ultra[®] es actualmente la plataforma de biología molecular más ampliamente usada en el país para el estudio diagnóstico de TB. Es una prueba automatizada, con resultados rápidos y que entrega información adicional sobre resistencia a rifampicina³². Los medios de cultivo líquidos (por ej. MGIT) son los preferidos frente a los medios sólidos (por ej. Lowestein-Jensen), ya que disminuyen el tiempo de cultivo (siendo positivos en promedio en 1 a 4 semanas y hasta 6 semanas *versus* 2 semanas hasta 60 días en los sólidos), aumentan la sensibilidad en 10% (pudiendo detectar entre 10 y 100 bacilos viables por mL) y tienen lecturas automatizadas³².

Respecto al uso de técnicas diagnósticas microbiológicas en la TB ocular, publicaciones previas han evidenciado que la RPC de humor vítreo o acuoso es poco usada, existe mucha heterogeneidad en los test utilizados, poca estandarización en el procesamiento de las muestras y, en general, los resultados no influyen en el manejo o el resultado del tratamiento²⁸. Si bien estas pruebas tienen una sensibilidad moderada (64-72%) y se les reconoce alta especificidad, no se recomiendan de rutina en la TB ocular e incluso en algunos hospitales no están autorizadas^{29,30}.

Pruebas diagnósticas microbiológicas para TB latente

Desde un punto de vista operativo, la TB latente es un estado de respuesta inmune persistente al estímulo de antígenos de *M. tuberculosis*, sin ninguna evidencia de TB activa clínicamente manifiesta³³⁻³⁵. La respuesta inmune puede ser demostrada mediante dos tipos de exámenes:

1. PPD (intradermorreacción a la tuberculina o TST): es una prueba cutánea de hipersensibilidad retardada.
2. Pruebas de liberación de interferón γ (gamma) o IGRA (*interferon gamma release assay*): tales como QuantiFERON-TB PLUS[®] (QFT) y T-spot-TB[®], entre otros.

La OMS recomienda que para diagnosticar la TB latente puede usarse indistintamente, PPD o IGRA (recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja), y la preferencia debe darse según disponibilidad y accesibilidad³³. Es así como, cuando hay una alta sospecha clínica de una uveítis por TB, la evidencia de una prueba positiva para TB latente (PPD reactivo o IGRA positivo) apoya el diagnóstico.

Las principales ventajas del PPD sobre los IGRA son su bajo costo, junto a una experiencia acumulada de más de un siglo, lo que ha permitido consensos en los puntos de corte en las distintas poblaciones y escenarios. Sus principales desventajas son que presenta reacción cruzada con la vacuna BCG y otras micobacterias no tuberculosas, es una técnica *in vivo*, operador dependiente, no tiene controles internos y requiere al menos dos visitas para su realización. En cambio, los IGRA tienen una plataforma que permite la estandarización, son más costosos, requieren un equipamiento más sofisticado, y su principal ventaja es que no reaccionan con la vacuna BCG (vacuna ampliamente usada en Chile y Latinoamérica), ni con la mayoría de las micobacterias no tuberculosas. Además, tiene controles internos del paciente (positivo y negativo) lo que los hace preferibles en pacientes inmunocomprometidos y pueden repetirse sin afectar resultados posteriores.

Un PPD o IGRA positivo puede presentarse, tanto en una TB activa como en individuos con infección tuberculosa latente antigua o reciente, incluyendo la ya tratada.

En general, los resultados del PPD deben ser interpretados cuidadosamente, considerando los factores de riesgo clínicos, antes de determinar qué tamaño de la induración es positivo (5 mm, 10 mm o 15 mm). La formación de vesículas, bulas, linfangitis, ulceración y necrosis en el sitio de la aplicación indican un alto grado de hipersensibilidad y la presencia de infección³³. En términos generales, la normativa nacional considera reactivos los PPD con induración de 10 mm o más de diámetro, excepto en las personas con infección por VIH u otros inmunocomprometidos, en quienes se considera reactivo un PPD con induración de 5 mm o más. En la Tabla 2 pueden verse los puntos de corte del PPD y su interpretación de acuerdo con la normativa nacional.

Los IGRA utilizan antígenos específicos de *M. tuberculosis* (ESAT, CFP-10 y otros) codificados en la región RD1 y RD11 del genoma de *M. tuberculosis*, la cual está ausente en la vacuna BCG y en la mayoría de las micobacterias no tuberculosas (excepto *M. marinum*, *M. szulgai*, *M. flavescens*, *M. kansasii*, *M. xenopi*). Los IGRA son una técnica *in vitro* que tienen controles positivos (respuesta a un mitógeno) y negativos del paciente, entregando información valiosa adicional del paciente.

El punto de corte estandarizado para declarar positivo el QFT es 0,35 UI/ mL y el TB-SPOT.TB es 8 o más

Tabla 2. Clasificación e interpretación de resultados de la prueba de PPD

Reacción en mm	Clasificación	Interpretación
0-4 mm	No reactor	No infectados y falsos negativos
5-9 mm	Reactores débiles	Infectados por <i>M. tuberculosis</i> , reacciones cruzadas, vacunados por BCG
10-14 mm	Reactores francos	Infectados por <i>M. tuberculosis</i> , enfermos de TB, vacunados con BCG, reacciones cruzadas
15 o más mm	Reactores intensos	Infectados por <i>M. tuberculosis</i> o enfermos de TB

PPD= Derivado Proteico Purificado. BCG= Bacilo de Calmette Guerin. TB= tuberculosis.

Tabla 3. Interpretación de los IGRA de acuerdo a resultados con los diferentes antígenos del ensayo

Interpretación IGRA	NIL (control negativo)	Antígenos de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> RD1 - NIL (ESAT-6 / CFP-10)	Mitógeno - NIL (control positivo)
Indeterminado	(+)	(+)	(+)
Indeterminado	(-)	(-)	(-)
Negativo	(-)	(-)	(+)
Positivo	(-)	(+)	(+)

IGRA= interferon gamma release assay.

spots. Algunos autores sugieren que el punto de corte de QFT entre 0,20 y 0,69 UI/ml puede ser una franja de incertidumbre o *borderline* en pruebas seriadas³⁶. (Tabla 3) Cuando la lectura en los tubos sin antígenos es anormalmente alta, o cuando la lectura en los tubos con mitógeno es insuficiente, se considera que la prueba es indeterminada o no concluyente (no confundir con dudosa).

La sensibilidad y especificidad de todas las alternativas en QFT no es equivalente, y la última versión, QuantiFERON-TB PLUS[®], presenta una mayor sensibilidad comparada a QuantiFERON TB Gold IN TUBE[®] (1,3-10% mayor). La sensibilidad de QuantiFERON-TB Gold PLUS[®] es 94% y la especificidad es de 96% para TB activa y para infección latente la sensibilidad y la especificidad es 91 y 95%, respectivamente³⁷.

A la fecha, se acepta que las pruebas de TB latente positivas no predicen la progresión a enfermedad activa. Sin embargo, algunos estudios evidencian que, a mayor intensidad de la respuesta, hay mayor riesgo de enfermedad, en especial con resultados de QFT mayores a 4 UI/mL, más de 50 spots en T.SPOT.TB[®], y más de 15 mm en el PPD, cuando se ajusta por BCG³⁸.

Estudio sistémico de imágenes en TB ocular

La TB ocular puede presentarse en ausencia de evidencias imagenológicas de compromiso pulmonar o extrapulmonar concomitante.

El estudio imagenológico buscando el compromiso extraocular que permita la confirmación diagnóstica de la TB, comprende la Rx de tórax y la tomografía axial computada (TAC) de tórax.

La Rx tórax es imprescindible en el estudio de sospecha de TB ocular, ya que, si bien constituye un examen con baja sensibilidad, presenta una alta especificidad y precisión diagnóstica (94,3 y 54,5%, respectivamente), cuando presenta los cambios clásicos (cavitaciones, derrame pleural, opacidades de lóbulos superiores, linfadenopatías) de una TB pulmonar concomitante. Estudios conducidos en países con alta carga para TB en todas las formas han reportado una sensibilidad de 14,7% para el diagnóstico de TB ocular, con un valor predictor positivo (VPP) de 55,6% y un valor predictor negativo (VPN) de 69,5%^{39,40}.

La TAC de tórax diagnóstica con contraste endovenoso es la prueba recomendada por la Guía Británica de diagnóstico y tratamiento de la TB ocular⁴¹. Esta permite identificar lesiones pulmonares sospechosas de actividad, como nódulos con configuración en árbol en brotes, nódulos cavitados y consolidaciones cavitadas, así como lesiones secuelares, tanto fibróticas como nódulos y ganglios calcificados. Estudios realizados en países con alta prevalencia le dan a la TAC de tórax una sensibilidad de 33,3% para el diagnóstico de TB ocular, una especificidad de 100%, un VPP de 100% y VPN de 68%. En rigor, la TAC de tórax tiene ventajas sobre la Rx tórax, ya que muestra mayor sensibilidad en el diagnóstico de TB, es superior para distinguir enfermedad pulmonar activa versus latente y permite evaluar linfadenopatías hiliares y mediastínicas, las cuales se asocian frecuentemente a TB ocular⁴¹.

En el contexto del estudio de sospecha de TB ocular, se ha evaluado la utilidad de la tomografía computada con emisión de positrones (PET/CT) en las mismas

condiciones que la TAC de tórax. La PET/CT no ha mostrado superioridad a la TAC de tórax en los estudios de Burger y cols.⁴² y Doycheva y cols.⁴³, manteniendo la misma sensibilidad (33,3%) y especificidad (100%). Por otro lado, es un examen con alta radiación, alto costo y escasa disponibilidad.

Diagnóstico diferencial y estudio de imágenes oftalmológicas

Los diagnósticos diferenciales de relevancia son aquellos cuadros que pueden presentarse con hallazgos clínicos similares a la TB ocular, entre las que destacan las uveítis granulomatosas o con granulomas coroideos⁴⁴. Mención especial merece la sífilis, que en uveítis es la gran imitadora, por lo que en todos los casos en los que se sospeche TB ocular se deben solicitar pruebas treponémicas y no treponémicas para descartarla⁴⁵.

- ***Uveítis granulomatosa***

La uveítis granulomatosa es una inflamación del tracto uveal caracterizada por la formación de granulomas debido a causas infecciosas o no infecciosas. Puede existir compromiso granulomatoso de la úvea a cualquier nivel: iris, cuerpo ciliar o corooides.

Condiciones que causan uveítis granulomatosas, además de la TB, son: uveítis por herpesvirus (virus herpes simplex-VHS o virus varicela-zoster-VVZ), uveítis faecoantigénica, sarcoidosis, sífilis, lepra, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada y oftalmía simpática.

- ***Escleritis***

La escleritis es la inflamación localizada en los tejidos esclerales y episclerales, y se presenta con inyección de los vasos episclerales superficiales y profundos. La escleritis tuberculosa es difícil de diagnosticar fuera del contexto de la TB sistémica activa. Se suele presentar como una escleritis anterior crónica, que no responde al tratamiento antiinflamatorio. También puede ser necrotizante: La afectación posterior es poco frecuente.

Se sugiere que el estudio mínimo de laboratorio incluye: pruebas treponémicas, factor reumatoideo, anticuerpos anti-CCP, ANCA y examen de orina completo, para descartar otras causas de escleritis: artritis reumatoide y granulomatosis con poliangeítis⁴⁶. Se debe considerar también una ecografía ocular para descartar compromiso posterior⁴⁷⁻⁴⁹.

- ***Uveítis anterior***

La uveítis anterior es la inflamación intraocular localizada primariamente en el iris o cuerpo ciliar. En general, se presenta con un ojo rojo profundo, doloroso y fotofobia.

En los casos de uveítis anteriores el estudio mínimo de laboratorio será las pruebas treponémicas y el resto

del estudio de laboratorio deberá ser guiado por la expresión clínica. Si se trata de un paciente bajo 16 años de edad, se debe solicitar anticuerpos antinucleares (ANA), considerando la artritis idiopática juvenil. Si es bilateral, considerar un examen de orina completo, creatinina o $\beta 2$ microglobulina urinaria, para evaluar la presencia de nefritis tubulo-intersticial con uveítis. Si existe sospecha de compromiso herpético, este puede ser confirmado por las manifestaciones clínicas asociadas - como por ejemplo la presencia de un exantema herpético característico en la distribución de dermatoma V1 en el caso de VVZ, o la presencia de lesiones corneales, ya fuese dendrita o pseudodendrita. También, el estudio puede ser complementado con una RPC de humor acuoso para VHS 1 y 2 y VVZ⁴⁶.

- ***Uveítis intermedia, posterior o panuveítis y granulomas coroideos***

La uveítis intermedia es la inflamación intraocular localizada principalmente en la cavidad vítrea. En el caso de la uveítis posterior, la inflamación intraocular está localizada primariamente en la retina y corooides y en las panuveítis todas las estructuras del ojo se encuentran comprometidas.

Importantemente, ya se describieron las formas más clásicas de compromiso tuberculoso: la CSS y los tuberculomas (*ver sección Fenotipos de TB ocular*).

La coroiditis serpigínea es una enfermedad inflamatoria que afecta al epitelio pigmentario de la retina y de la corooides. Se presenta con infiltrados subretinianos grisáceo-amarillentos que generalmente se propagan centrifugamente desde la región peripapilar de manera serpigínea (similar a una serpiente). Las lesiones activas muestran un borde de ataque y se resuelven con atrofia coriocapilar y del epitelio pigmentario retinal. Esta es una enfermedad recurrente. Las recurrencias causan más atrofia dejando lesiones hipo e hiperpigmentadas que se extienden irregularmente sobre el fondo posterior.

Los tuberculomas corresponden a una de las causas de granulomas coroideos; otras causas, además de la TB, son: la sífilis, sarcoidosis, toxocariasis y lesiones fúngicas. La enfermedad por arañazo de gato, producida por *Bartonella henselae* también puede causar granulomas coroideos, pero de forma más esporádica^{50,51}.

Otras enfermedades inflamatorias oculares que pueden simular un granuloma coroideo son la toxoplasmosis, las escleritis posteriores, el melanoma amelanótico y las metástasis coroideas.

Existen elementos clínicos que deberían permitir diferenciar estas entidades. De ellas, la más importante por frecuencia en Chile es la toxoplasmosis, la que en general, no produce un granuloma coroideo sino una retinitis necrosante focal. Sin embargo, a veces, la lesión

puede adquirir un importante sollevamiento lo que la puede hacer parecer un granuloma. Usualmente estas lesiones son más blanquecinas que los tuberculomas, están asociadas a mayor celularidad vítrea, tienden a tener lesiones satélites y cuando resuelven producen la clásica imagen de cicatriz en rueda dentada, que tiende a ser más plana y tener mayor pigmentación que cuando involucionan los granulomas por TB^{52,53}.

Las escleritis posteriores también pueden simular un granuloma coroideo; no obstante, a diferencia de los tuberculomas, el color de la lesión es similar al del resto del fondo de ojo, frecuentemente están asociadas a pliegues coroides y en la AFG con fluoresceína muestra múltiples puntos hiperfluorescentes⁵⁴. Por último, algunas enfermedades no inflamatorias pueden también simular un granuloma, como el melanoma amelanótico o una metástasis coroidea^{55,56}.

Cuando exista una coroiditis aislada mono o multifocal, debe solicitarse siempre pruebas para descartar sífilis. Se recomienda adicionalmente obtener retinografía a color, autofluorescencia, angiografía y OCT (sigla en inglés para tomografía de coherencia óptica), tanto para diagnóstico como para seguimiento^{57,58}. Si la visualización al fondo de ojo es limitada, se recomienda pedir una ecografía ocular.

Cuando exista un granuloma coroideo, hay que descartar causas mencionadas anteriormente; se sugiere solicitar pruebas treponémicas, serología de toxoplasmosis (IgG e IgM), toxocariasis (IgG e IgM), *B. henselae* (IgG)). Para el diagnóstico diferencial con sarcoidosis se puede considerar pedir: enzima convertidora de angiotensina, receptor soluble de IL-2 y un examen de orina completa. Si el paciente tiene antecedente de inmunosupresión profunda sin tratamiento, uso de catéteres intravasculares o drogadicción endovenosa, se deberá considerar fuertemente una aspiración diagnóstica del vítreo para cultivo de hongos⁴⁹.

- *Vasculitis retinal oclusiva*

Las vasculitis retinales se caracterizan por inflamación de los vasos retinales: arterias y/o venas retinales. La mayoría de las vasculitis retinales son idiopáticas. Sin embargo, siempre es importante descartar sífilis, y vasculitis sistémicas, por lo que se sugiere solicitar pruebas treponémicas y no treponémicas, ANCA y examen de orina completo.

Si existen manifestaciones sugerentes de lupus eritematoso sistémico, infección por VIH, toxoplasmosis, enfermedad por arañazo de gato o síndrome de Sussac, se pueden agregar los siguientes exámenes: anticuerpos anti-ADN, anticoagulante lúpico, anti-β2-glicoproteína 1 y anticardiolipina; ELISA para VIH, IgG e IgM toxoplasmosis, IgG de *B. henselae* y/o una resonancia magnética de cerebro⁵⁹.

Estudio de imágenes oftalmológicas en TB ocular

La evaluación multimodal es fundamental para apoyar el diagnóstico clínico y evaluar la extensión y complicaciones secundarias al proceso inflamatorio. La CSS, el tuberculoma y la vasculitis oclusiva son los fenotipos que más se benefician de estudio de imágenes para diagnóstico y seguimiento⁶⁰.

Las imágenes disponibles para la evaluación de esta patología y sus diferentes fenotipos son las siguientes:

- *Retinografía*: tanto a color como autofluorescencia, es un aporte relevante. Adquiere particular importancia en la forma de presentación CSS, ya que permite el diagnóstico y seguimiento^{57,58}.
- *Angiografía con fluoresceína* (idealmente de campo amplio): En el compromiso retinal y vascular, es un excelente apoyo diagnóstico y para el seguimiento. Hace evidente la presencia de granulomas, filtración vascular y oclusión arterial. Es indispensable para reconocer áreas de isquemia y formación de neovasos, y para identificar la presencia de filtración perifoveal. Al ser preferente la oclusión de retina periférica, la modalidad de campo amplio permite evaluar áreas que la angiografía convencional tradicionalmente omite^{58,60-63}.
- *Angiografía con verde de indocianina*: Su capacidad de reconocer vasculatura coroidea permite identificar oclusión de esta en casos sospechosos, por lo que es muy útil para el diagnóstico de CSS^{64,65}.
- *Autofluorescencia*: es una herramienta útil y no invasiva para detectar cambios en el epitelio pigmentario retiniano (EPR) en episodios de inflamación activa. La autofluorescencia permite el mapeo topográfico de la distribución de lipofuscina en la monocapa de células del EPR. Puede ser de utilidad para el monitoreo de respuesta a tratamiento y recurrencias. La enfermedad activa muestra bordes hiperautofluorescentes, mientras las lesiones antiguas son hipoautofluorescentes^{66,67}.
- *Tomografía de coherencia óptica* (OCT): Tiene un valor relevante en reconocer la presencia de compromiso inflamatorio macular, edema macular y patología de la interfase vítreo macular. El OCT es útil para la evaluación de las capas externas de la retina y de la coroides cercana al área comprometida (con el objetivo de reconocer el nivel del compromiso inflamatorio), además de permitir evidenciar la presencia de tuberculomas⁶⁸⁻⁷⁰. El módulo de OCT *angiography* (OCT-A) es útil para la evaluación de la pérdida de la vasculatura retiniana y coroidea, examen no invasivo y más sencillo de realizar, pero menos disponible en nuestro país⁷¹.
- *Ecografía ocular*: Es fundamental en la evaluación de pacientes con opacidad de medios, que dificultan la exploración vitreoretinal, y en pacientes con escleritis posterior. Permite reconocer las estructuras compro-

metidas y la extensión de granulomas en la esclera y la coroides. La ecografía es útil para la exploración del segmento posterior y la ultramicroscopía (UBM) para *pars plana*, cuerpo ciliar e iris⁴⁷⁻⁴⁹.

Se recomienda que todo paciente con tuberculosis ocular con compromiso del segmento posterior sea documentado con al menos retinografía e idealmente angiografía con fluoresceína.

Algoritmo diagnóstico

El diagnóstico de TB ocular se considerará según el siguiente algoritmo propuesto: Todos los pacientes con uveítis deben tener una anamnesis que indague por síntomas de TB pulmonar activa (tos persistente con o sin expectoración, baja de peso, fiebre, sudoración nocturna) y deben tener un estudio de imágenes sistémicas (mínimo una Rx de tórax postero-anterior y lateral, e idealmente TAC de tórax) para descartar TB activa. En caso de que se confirme una TB pulmonar activa, estos pacientes salen del algoritmo y son tratados de forma estándar según los protocolos establecidos en el PROCET².

Para pacientes sin TB pulmonar activa se sugiere enfrentar según el fenotipo de la uveítis: pacientes del Grupo I (*riesgo alto* de TB ocular) que tengan un test de laboratorio (PPD o IGRA) positivo, o una imagen pul-

monar de TB antigua o antecedente de contacto estrecho sin tratamiento antituberculoso previo adecuado, serán notificados y derivados para tratamiento de TB activa. Pacientes del Grupo II (*riesgo bajo* de TB ocular) que hayan sido resistentes a la terapia antiinflamatoria o inmunosupresora y además tenga un test de laboratorio (PPD o IGRA) positivo o una imagen pulmonar de TB antigua o antecedente de contacto estrecho sin tratamiento antituberculoso previo adecuado, serán también notificados y derivados para tratamiento de TB activa (Figura 10).

Tratamiento

Generalidades

Se recomienda que el manejo de la TB ocular sea llevado a cabo por un grupo multidisciplinario de especialistas en el nivel terciario. La administración directamente supervisada de los fármacos antituberculosos podrá realizarse en la Atención Primaria de Salud, según establece la normativa nacional².

Esquema terapéutico de tratamiento antituberculoso

Una vez establecido el diagnóstico, el esquema de elección para el tratamiento de adultos con TB sin evidencia de resistencia a fármacos (esquema “primario”),

Grupo I: Probabilidad Alta de Tuberculosis Ocular

Sugerimos considerar el tratamiento antituberculoso para las formas de tuberculoma coroideo y coroiditis similar a serpiginosa (CSS) cuando existe un test inmunológico que apoye la infección (PPD o IGRA), y/o evidencia radiológica compatible con infección tuberculosa antigua, y/o antecedente de TB antigua no tratada o parcialmente tratada y/o antecedente de contacto estrecho con caso de TB pulmonar sin quimioprofilaxis. (Consenso absoluto) También dentro de este grupo se incluyen las vasculitis retinales oclusivas. (Consenso moderado)

Esto es independiente del origen geográfico del paciente o la ausencia de compromiso pulmonar radiológico que sugiera una TB activa.

Grupo II: Probabilidad Baja de Tuberculosis Ocular

Uveítis anterior granulomatosa recurrente o que no responde a tratamiento tópico
 Uveítis intermedia
 Otras coroiditis (no tuberculoma ni CSS)
 Escleritis

Para estas formas de compromiso ocular, iniciar tratamiento antituberculoso cuando exista cualquiera:

- (a) paciente pertenece a grupo de riesgo
 - o
- (b) falta de respuesta o empeoramiento con tratamiento antiinflamatorio/inmunosupresor apropiado del cuadro inflamatorio intraocular.

Más cualquiera de los siguientes:

- (a) un test inmunológico positivo (PPD o IGRA)
 - o
- (b) antecedente de TB antigua no tratada o parcialmente tratada
 - o
- (c) antecedente de contacto intradomiciliario con caso de TB pulmonar sin quimioprofilaxis

Figura 10. Algoritmo de diagnóstico en pacientes con posible TB ocular según su grupo fenotípico.

consiste en una fase inicial de 2 meses (50 dosis) de isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) y etambutol (EMB), seguida de una fase de continuación de 4 meses (80 dosis) de INH y RIF, ambas en etapas diarias de lunes a viernes (2HRZE/4HR). La piridoxina (vitamina B6) se debe administrar a todas las personas con riesgo de neuropatía por INH (mujeres embarazadas o en lactancia, personas infectadas con VIH, diabetes mellitus, alcoholismo, desnutrición o insuficiencia renal crónica). Los esquemas de tratamiento de la TB en Chile se encuentran normados y se entregan de manera directamente supervisada en el sistema público² (Tablas 4 y 5).

Duración de tratamiento

El tratamiento estándar de la TB sin resistencia a fármacos es de 6 meses. Se prolonga a 9-12 meses cuando existe compromiso del sistema nervioso central, en pacientes inmunosuprimidos y en formas pulmonares cavitadas o extensas².

Efectos secundarios a vigilar

Los cuatro fármacos antituberculosos de primera línea tienen el potencial de causar efectos adversos que es importante conocer, incluyendo el potencial de hepatitis medicamentosa que puede ser grave. Los más frecuentes y relevantes son:

- Hepatotoxicidad: hepatitis aguda (INH>PZA>RIF). El riesgo de desarrollar hepatitis por INH aumenta con la edad, presencia de enfermedad hepática previa y alcoholismo. El riesgo de hepatotoxicidad por INH en un estudio reciente de quimioprofilaxis

tuberculosa llegó a 2,7% tras 9 meses de uso⁷². Se debe sospechar cuando las transaminasas se elevan ≥ 3 veces sobre el límite superior de la normalidad en presencia de síntomas de hepatitis, o bien ≥ 5 veces sobre el límite superior de normalidad en ausencia de síntomas. En ambas situaciones, todos los fármacos potencialmente hepatotóxicos deben suspenderse de inmediato y el paciente debe ser evaluado.

- Otros efectos adversos gastrointestinales: náuseas o vómitos (RIF>INH) y menos frecuente diarrea (RIF).
- Efectos adversos dermatológicos: reacciones cutáneas de "rubor" (PZA, INH) y reacciones de hipersensibilidad (INH>RIF> PZA>EMB). Todos los fármacos deben ser suspendidos si el paciente desarrolla *rash* generalizado eritematoso y/o compromiso de mucosas y fiebre; los casos graves pueden llevar a síndrome de Stevens- Johnson o necrosis epidérmica tóxica. El desarrollo de un *rash* petequial debe hacer sospechar trombocitopenia inducida por rifampicina, lo que de confirmarse constituye indicación de suspensión inmediata del fármaco.
- Artralgias: generalmente secundarias a uso de PZA.
- Síndrome influenza-like: se observa rara vez con el uso de RIF en esquemas intermitentes.
- Neurotoxicidad: neuropatía periférica (INH), convulsiones (INH niños, raro). La suplementación de piridoxina disminuye el riesgo de neuropatía y está indicada en el embarazo, puerperio y lactancia, infección por VIH, desnutrición o dieta carential, en diabéticos y enfermedad renal crónica.
- Neuropatía óptica: reacción adversa al uso de EMB, muy rara vez por INH. Se ha estimado que la alteración de la capacidad visual durante el tratamiento de una TB con EMB en dosis estándar se produce hasta en 2,25% de los pacientes. El inicio de la neuropatía óptica suele ser después de al menos un mes del inicio del tratamiento, pero rara vez puede ocurrir a los pocos días⁷³. La recomendación de expertos es que durante el uso de EMB se realice basalmente prueba de agudeza visual y de discriminación de color, seguido por test de discriminación de color mensual en caso de prolon-

Tabla 4. Dosificación de esquema primario normado para el tratamiento de tuberculosis en pacientes mayores de 15 años (peso 45-70 Kg)

Fármaco	Fase inicial	Fase continuación
	50 dosis (2 meses - 10 semanas)	80 dosis (4 meses - 16 semanas)
Isoniazida	300 mg	300 mg
Rifampicina	600 mg	600 mg
Pirazinamida	1.500 mg	
Etambutol	800 mg	

Tabla 5. Detalle del número de comprimidos al día de cada antimicrobiano para el tratamiento de la tuberculosis. según la fase de tratamiento

Fase de tratamiento	Contenido de un comprimido DFC	Número de comprimidos al día
Inicial	Isoniazida 75 mg + rifampicina 150 mg + pirazinamida 400 mg + etambutol 275 mg	4
Continuación	Isoniazida 75 mg + rifampicina 150 mg	4

DFC= Dosis fija combinadas

garse el uso de EMB más allá de 2 meses. Para evitar déficits permanentes, el EMB se debe interrumpir de inmediato si se encuentran anomalías visuales.

Adicionalmente, es muy importante revisar las posibles interacciones farmacológicas con los medicamentos de uso habitual del paciente, antes de iniciar un tratamiento antituberculoso. La RIF es un potente inductor de citocromo p450 y tiene interacciones mayores con múltiples fármacos de uso habitual tales como los anticonceptivos, azoles, antiretrovirales, anticoagulantes, corticosteroides y otros inmunosupresores. Esto puede requerir de modificación de dosis o directamente cambio de fármacos.

Terapia corticoesteroidal e inmunosupresores

• *Indicaciones de corticosteroides sistémicos en TB ocular*

La indicación de terapia antiinflamatoria sistémica en pacientes con TB pulmonar ha sido descrita como poco eficaz⁷⁴. En otros casos de TB extrapulmonar, tales como pericarditis y meningitis tuberculosa, el uso de corticoides incluso ha mostrado una reducción en la mortalidad^{75,76}. Sin embargo, el uso de corticosteroides e inmunosupresores (IMT) en TB ocular es controversial, ya que no existen a la fecha estudios de buena calidad metodológica que muestren un efecto beneficioso de dichos fármacos en este grupo de pacientes. El rol de estos medicamentos sería controlar la inflamación secundaria al proceso infeccioso, como se ha utilizado en otras causas de uveítis infecciosas. En este sentido, los pacientes portadores de TB ocular presentan inflamación intraocular a distintos niveles anatómicos y de gravedad, como ha sido descrito previamente en la sección de fenotipos de TB ocular. Asimismo, han sido descritas reacciones inflamatorias paradójales y tipo *Jarisch-Herxheimer* tras el inicio de terapia antituberculosa, lo que podría apoyar el uso de terapia anti-inflamatoria asociada en pacientes con TB ocular⁷⁷.

Para efectos prácticos, en el contexto de la presente guía, se recomienda la indicación de corticosteroides sistémicos en los pacientes que presenten un empeoramiento del proceso inflamatorio intraocular tras el inicio de la terapia antituberculosa, o en cuadros clínicos de CSS, TC sin manifestaciones sistémicas, y en manifestaciones clínicas del grupo 2 (según lo definido en la sección *fenotipos característicos de TB ocular*), de acuerdo a la indicación médica de especialista en uveítis²³. Respecto al inicio de corticosteroides sistémicos, estos se recomiendan una vez indicada e iniciada la terapia antituberculosa, pudiendo ser concomitante o días después⁷³. Esta recomendación es más bien basada en la experiencia de expertos, ya que no hay fuerte evidencia que respalde esta práctica.

Cabe destacar que el uso de rifamicina disminuye

la biodisponibilidad de prednisona, por lo que algunos autores sugieren aumentar la dosis de esta última⁷⁸.

• *Indicaciones de inmunosupresores en TB ocular*

El uso de otros inmunosupresores está indicado en pacientes con TB ocular refractarios a terapia con corticosteroides sistémicos, definida como la incapacidad de controlar la inflamación con dosis equivalente de prednisona de 1 mg/kg de peso/día inicialmente, o una reactivación de la inflamación intraocular con dosis de corticosteroides de más de 7,5 mg diarios.

Tratamientos adicionales

• *Láser retinal*

Se recomienda realizar fotocoagulación retinal en presencia de neovasos retinales y hemorragia vítrea secundaria a isquemia retinal. El láser debe aplicarse en las zonas de isquemia evidenciadas en la angiografía retinal. Asimismo, el láser puede ser aplicado como tratamiento de membranas neovasculares extrafoveales, secundarias a cicatrices coriorretinales. No es claro su rol en neovascularización sin isquemia retinal ni en isquemia retinal sin neovasos retinales⁷⁹.

• *Terapia intravítrea con antiVEGF en la vasculitis retiniana por TB*

Fármacos anti-factor de crecimiento endotelial vascular. Su indicación está clara en membranas neovasculares coroideas como uso *off label*⁸⁰⁻⁸². Se ha sugerido en edema macular cistoide asociado a uveítis infecciosas con resultados dispares y transitorios. Tiene ventajas teóricas frente al tratamiento corticoesteroidal local en los casos de uveítis infecciosa y para evitar el posible glaucoma esteroideal^{83,84}. La utilización en neovascularización retinal no está clara, teniendo un efecto temporal.

Resultados terapéuticos

En pacientes con inflamación intraocular, la decisión de cambio de terapia, o escalamiento de esta debe ser guiada por la respuesta a tratamiento, siendo crucial en el pronóstico visual y estructural, la instauración de la terapia adecuada lo más precozmente posible. Por tanto, los criterios de éxito deben ser establecidos al momento de inicio de la terapia y serán específicos y relacionados al fenotipo clínico del paciente^{85,86}:

- *Uveítis anterior*: mejoría de la inflamación en cámara anterior, definida como una disminución ≥ 2 grados de células en la cámara anterior o una reducción a 0+⁸⁷.
- *Uveítis intermedia*: mejoría de la inflamación en el vítreo, definida como una disminución ≥ 2 grados o una reducción a 0+ del *haze* vítreo^{87,88}.
- *Uveítis posterior*: sin signos de actividad inflamatoria

Tabla 6. Riesgo de reactivación de tuberculosis y uso de DMARD y biológicos en pacientes reumatológicos

Fármaco	Riesgo versus población control
Corticosteroides*	OR 4,9; RR varía de 1,7 a 2,69, múltiples estudios ^(1,2)
Metotrexato	RR 3,4 (IC95% 1,8-6,4) ⁽²⁾ , OR 1,57 a 4,62 en otros estudios ⁽²⁾
Ciclosporina	RR 3,8 (IC95% 0,9-16,6) ⁽³⁾
Hidroxicloroquina	OR 1,62 (IC95% 1,13-2,33) ⁽¹⁾
Sulfasalazina	OR 0,89 (IC95% 0,44-1,77) ⁽¹⁾
Azatioprina	HR 2,27 (IC95% 1,32-3,89; p < 0,003) ⁽⁴⁾
Biológicos	OR 4,68 (IC95% 1,18 - 18,60) ⁽⁵⁾
Anti-FNT	Riesgo de reactivación de TB es 4 veces mayor que la población general ⁽⁶⁾
Golimumab	IR 172,1 (IC95% 57,6-341,8) x 100.000 pac./año ⁽⁷⁾
Adalimumab	IR 184,8 (IC95% 87-318,9) x 100.000 pac./año ⁽⁷⁾
Infliximab	IR 347,7 (IC95% 193,5-539,2) x 100.000 pac./año ⁽⁷⁾
Certolizumab	IR 474,3 (IC95% 350-640) x 100.000 pac./año ⁽⁷⁾
Otros biológicos:	
Secukinumab (anti-IL17)	Sin casos de reactivación TB reportados a la fecha ⁽²⁾
Rituximab (anti-CD20)	IR 20 (IC95% 0,1-60) x 100.000 pac./año ⁽⁷⁾ Reportes de reactivación TB son muy raros ⁽²⁾
Tocilizumab (anti-IL6)	IR 75,6 (IC95% 36,1-129,5) x 100.000 pac./año ⁽⁷⁾ Reportes de reactivación TB son muy raros ⁽²⁾
Abatacept (anti-CD28)	IR 60 (IC95% 18,2-126) x 100.000 pac./año ⁽⁷⁾ Existe un bajo riesgo de reactivación TB, IR 0.08 (95%CI 0,05-0,13) ⁽²⁾

1. Brode SK, Jamieson FB, Ng R, Campitelli MA, Kwong JC, Paterson JM, et al. Increased risk of mycobacterial infections associated with anti-rheumatic medications. *Thorax*. 2015; 70(7): 677-82. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206470.
2. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogo G, Garlaschi G, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(6): 503-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.011.
3. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Rheum*. 2009; 61(3): 300-4. doi: 10.1002/art.24476.
4. Wu PH, Lin YT, Yang YH, Lin YC, Lin YC. The increased risk of active tuberculosis disease in patients with dermatomyositis – a nationwide retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2015; 5(1): 16303. doi: 10.1038/srep16303.
5. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(2): CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
6. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGIHC) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 510-20. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.025.
7. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatol* 2014; 53(10): 1872-85. doi: 10.1093/rheumatology/keu172.

*Riesgo menor reportado para dosis de prednisona < o = 7,5 mg/día. IR= incidence rate, OR= odds ratio, RR= relative risk, HR= hazard ratio.

a nivel clínico o en exámenes complementarios, tales como OCT, angiografía fluoresceínica, angiografía con verde de indocianina: presencia de nuevas lesiones, aumento del tamaño de las lesiones, sin signos de regresión de las lesiones, y/o presencia de papilitis, retinitis o vitreítis.

- *Vasculitis*: sin signos actividad inflamatoria a nivel clínico (presencia de hemorragias y/o nuevas áreas de envainamiento vascular) y angiográfico (angiografía retinal con fluoresceína).
- *Escleritis anterior*: inflamación escleral grado 0 o disminución en dos niveles de inflamación⁸⁸.
- *Escleritis posterior*: sin signos clínicos ni ecográficos (B-scan) de inflamación escleral.

Quimioprofilaxis tuberculosa

La infección tuberculosa latente conlleva riesgo de reactivación espontánea y mayor en condiciones de inmunosupresión. El tratamiento de las enfermedades inflamatorias oculares con fármacos inmunosupresores puede estar asociado a un aumento del riesgo de reactivación de TB en cualquier localización.

El riesgo de reactivación no es equivalente para todos los fármacos utilizados para el tratamiento de las uveítis y escleritis. En esta guía se abordan los tratamientos más frecuentemente usados en patologías oftalmológicas: corticosteroides, metotrexato, micofenolato, tacrolimus/ciclosporina, azatioprina, anti-FNT alfa, tocilizumab y rituximab (Tabla 6).

Esquemas de quimioprofilaxis anti-TB actuales

El tratamiento de la infección tuberculosa latente tiene por objetivo prevenir la progresión a enfermedad tuberculosa activa, y está indicado en personas que tienen un riesgo alto de progresión.

En la actualidad, existen diversos esquemas de quimioprofilaxis o tratamiento de la TB latente que han sido validados en estudios clínicos y por ende, las principales guías de manejo de la TB los avalan. [33] Contraindicación formal de quimioprofilaxis es la presencia de TB activa.

En Chile, el esquema de profilaxis tuberculosa de elección o primera línea es la rifapentina (Rp) asociada a INH, ambas en dosis semanal por 12 semanas (RpH). Se excluyen los niños bajo 2 años de edad, mujeres embarazadas o en lactancia, personas con daño hepático crónico o alcoholismo activo. Debe emplearse con precaución en personas mayores de 40 años, y ante la posibilidad de interacciones farmacológicas como ocurre con el uso de algunos fármacos antirretrovirales en el tratamiento del VIH. Esquemas alternativos son la INH diaria durante 6 a 9 meses o bien RIF diaria

por 4 meses (según normativa vigente del PROCET)². En Chile, estos medicamentos se entregan de manera supervisada en centros de atención primaria en salud, como parte de las actividades del Programa Nacional de TB (Tabla 7).

Tiempo de espera entre inicio de quimioprofilaxis e inmunosupresores

Las personas con infección tuberculosa latente que van a recibir fármacos inmunosupresores como corticosteroides sistémicos o anticuerpos monoclonales anti-FNT- α , deben recibir quimioprofilaxis. Con relación al uso de terapia biológica, no hay evidencia clara en la literatura científica sobre el intervalo óptimo entre el inicio de la terapia preventiva y el inicio de la terapia biológica, aunque datos experimentales muestran que con al menos dos meses de iniciada la INH logra prevenir la reactivación de TB latente en modelos animales. En ausencia de una evidencia similar en seres humanos, la mayoría de los expertos y de las recomendaciones internacionales consideran seguro un lapso mínimo de 4 semanas entre el inicio de INH y el inicio de anti-FNT^{90,91}. Para inmunosupresores convencionales u otros biológicos, el intervalo de un mes es lo ideal; sin embargo, en algunos casos por gravedad, puede que no sea posible esperar este tiempo; estos casos requerirán evaluación individualizada y manejo interdisciplinario. Para los nuevos esquemas de quimioprofilaxis abreviados, el intervalo no se ha definido. En casos graves de uveítis no infecciosas, el uso de corticosteroides sistémicos puede ser necesario pese a no haber iniciado aún quimioprofilaxis, en este contexto, también, se debe evaluar el riesgo-beneficio de forma individual.

Notificación y derivación

• Notificación

El marco jurídico legal de la Vigilancia de Enfermedades Transmisibles se fundamenta en el Código Sanitario, aprobado por el DFL N° 725 de 1968 del Ministerio de Salud, y en el Reglamento sobre Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria y su Vigilancia (Decreto 7), que determina las enfermedades transmisibles que deben ser comunicadas obligatoriamente y la vigilancia de la resistencia a fármacos antituberculosos.

La TB en todas sus formas y localizaciones corresponde a una Enfermedad de Notificación Obligatoria, que debe ser notificada dentro de 24 horas (Art. 1b del Decreto 7). La notificación debe realizarse en todo establecimiento de salud, de cualquier nivel de complejidad, tanto del Sistema Nacional de Servicios de Salud como del extrasistema.

Es obligación de todos los médicos que atienden pacientes en los establecimientos asistenciales, sean

públicos o privados, notificar la TB (Art. 2 del Decreto 7). Los médicos deberán notificar los casos al momento de hacer el diagnóstico en cualquier nivel de atención. En el caso de la TB ocular, quien realiza el diagnóstico es el especialista oftalmólogo; por lo tanto, será este profesional el responsable de notificar el caso de forma electrónica a través de: <https://epivigila.minsal.cl/>

• Definición de caso

Se define como TB pulmonar a aquella que involucra el parénquima del pulmón o el árbol traqueobronquial. El complejo tuberculoso primario corresponde a un caso pulmonar cuando hay evidencia radiológica de compromiso parenquimatoso del pulmón. La TB miliar también se clasifica como TB pulmonar debido a que existen lesiones en los pulmones.

La TB extrapulmonar es aquella que afecta a otros órganos, distintos a los pulmones. Un paciente con TB pulmonar y extrapulmonar debe ser clasificado como un caso de TB pulmonar. Los pacientes con varios órganos afectados (excepto pulmón) se definirán según el sitio que presente el mayor compromiso.

Se denomina *caso nuevo* a aquel que nunca ha sido tratado por TB. Se denomina *recaida* a aquellos casos que presentan un nuevo episodio de TB después de haber egresado como curado confirmado o tratamiento terminado del episodio previo.

Se deben notificar:

- Los casos diagnosticados de TB activa en todas sus formas y localizaciones, independiente de si han iniciado o no tratamiento.
- Pacientes fallecidos a quienes se les realiza el diagnóstico de TB *post mortem* y pacientes inubicables para inicio de tratamiento también deben ser notificados.

Tabla 7. Dosificación de esquema de quimioprofilaxis normado de combinación de rifapentina e isoniazida una vez por semana por un total de 12 semanas*

Rifapentina		
Peso (kg)	Dosis (mg)	Número de tabletas (150 mg)
10-14	300	2
14,1-25	450	3
25,1-32	600	4
32,1-50	750	5
> 50	900	6
Isoniazida		
Edad (años)	Dosis (mg/kg)	Dosis máxima (mg)
< 12	25	900
12 y más	15	900

*Suplemento de piridoxina (B6) en pacientes de riesgo.

- Todos los casos nuevos y las recaídas deben ser notificados.
- No se deben notificar:
 - Pacientes con sospecha de TB.
 - Reingresos posteriores a pérdidas de seguimiento (abandonos de tratamiento), o reingresos posteriores a un fracaso de tratamiento.
 - Infecciones por micobacterias no tuberculosas.
 - Infección tuberculosa latente (sin diagnóstico de TB activa).

En la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10) la TB se codifica entre los códigos A.15 a A.19 en el rubro diagnóstico, de acuerdo con la descripción y características de la enfermedad: descripción clínica, criterios de laboratorio y definición de casos recomendada. La TB del ojo corresponde al código A15.8.

Agradecimientos. El equipo agradece a la Dra. Miriam Allende, por su generosa contribución con la imagen que muestra un tuberculoma.

Referencias bibliográficas

- 1.- Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis. http://www.dipres.cl/597/articles-212531_doc_pdf1.pdf
- 2.- Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis. 2021. <https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/programas-enfermedades-transmisibles/informacion-al-profesional-tuberculosis/>
- 3.- Agrawal R, Gunasekaran D V, Agarwal A, Carreño E, Aggarwal K, Gupta B, et al. The Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1: A multinational description of the spectrum of choroidal involvement in 245 patients with tubercular uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;1-11. doi: 10.1080/09273948.2018.1489061.
- 4.- Bodaghi B, LeHoang P. Ocular tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000; 11: 443-8. doi: 10.1097/00055735-200012000-00010.
- 5.- Lou S M, Larkin K L, Winthrop K, Rosenbaum J T, members of Uveitis Specialists Study Group. Lack of consensus in the diagnosis and treatment for ocular tuberculosis among uveitis specialists. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014; 1-7. doi: 10.3109/09273948.2014.926936.
- 6.- Alvarez G G, Roth V R, Hodge W. Ocular tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. *Int J Infect Dis.* 2009; 13: 432-5. doi: 10.1016/j.ijid.2008.09.018.
- 7.- World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
- 8.- Peña M C, Farga C V. El difícil camino del control sanitario de la tuberculosis. *Rev Chil Enf Resp.* 2012; 28: 311-8. doi: 10.4067/S0717-73482012000400008.
- 9.- Informe de situación epidemiológica y operacional de tuberculosis 2019. 2019. <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/07/INFORME-TUBERCULOSIS-2019.pdf>
- 10.- Bennett J E, Dolin R, Blaser M J, editors. Chapter 251. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Eighth ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015.
- 11.- Lyon SM, Rossman MD. Pulmonary tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2017; 5. doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0032-2016.
- 12.- Schlossberg D. Acute tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2010; 24: 139-46. doi: 10.1016/j.idc.2009.10.009.
- 13.- Campbell I A, Bah-Sow O. Pulmonary tuberculosis: diagnosis and treatment. *BMJ.* 2006; 332: 1194-7. doi: 10.1136/bmj.332.7551.1194.
- 14.- Mazza-Stalder J, Nicod L, Janssens J-P. La tuberculose extrapulmonaire. *Rev Mal Respir.* 2012; 29: 566-78. doi: 10.1016/j.rmr.2011.05.021.
- 15.- Pillai S, Malone T J, Abad J C. Orbital tuberculosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1995; 11: 27-31. doi: 10.1097/00002341-199503000-00004.
- 16.- Heiden D, Saranchuk P, Keenan J D, Ford N, Lowinger A, Yen M, et al. Eye examination for early diagnosis of disseminated tuberculosis in patients with AIDS. *Lancet Infect Dis.* 2016;16: 493-9. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00269-8.
- 17.- Gupta V, Gupta A, Rao N A. Intraocular tuberculosis--an update. *Surv Ophthalmol.* 2007; 52: 561-87. doi: 10.1016/j.survophthal.2007.08.015.
- 18.- Vasconcelos-Santos D V. Ocular manifestations of systemic disease: toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012; 23: 543-50. doi: 10.1097/ICU.0b013e328358bae5.
- 19.- Rathinam S R. Tubercular uveitis and scleritis. *Focal Points (AAO)* 2017; 10:1.
- 20.- Biswas J, Therese L, Madhavan H N. Use of polymerase chain reaction in detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA from vitreous sample of Eales' disease. *Br J Ophthalmol.* 1999; 83: 994. doi: 10.1136/bjo.83.8.994.
- 21.- Madhavan H N, Therese K L, Gunisha P, Jayanthi U, Biswas J. Polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in epiretinal membrane in Eales' disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41: 822-5. PMID: 10711699.
- 22.- Donahue H C. Ophthalmologic experience in a tuberculosis sanatorium. *Am J Ophthalmol.* 1967; 64: 742-8. doi: 10.1016/0002-9394(67)92860-7.
- 23.- Agrawal R, Testi I, Mahajan S, Yuen Y S, Agarwal A, Kon O M, et al. Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Guidelines on the Management of Tubercular Uveitis-Report 1: Guidelines for Initiating Antitubercular Therapy in Tubercular Choroiditis. *Ophthalmology.* 2021; 128: 266-76. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.01.008.
- 24.- Varma D, Anand S, Reddy A R, Das A, Watson J P, Currie DC, et al. Tuberculosis: an underdiagnosed aetiological agent in uveitis with an effective treatment. *Eye.* 2005; 20: 1068-73. doi: 10.1038/sj.eye.6702093.
- 25.- Cimino L, Herbort C P, Aldigeri R, Salvarani C, Boiardi L. Tuberculous uveitis, a resurgent and underdiagnosed disease. *Int Ophthalmol.* 2007; 29: 67-74. doi: 10.1007/s10792-007-9071-8.
- 26.- Gupta V, Gupta A, Arora S, Bamberg P, Dogra M R, Agarwal A. Presumed tubercular serpiginooslike choroiditis: clinical presentations and management. *Ophthalmology.* 2003; 110: 1744-9. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00619-5.
- 27.- Foster C S, Vitale A T. Diagnosis and treatment of uveitis. 2nd ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical; 2012. <https://uveitis.org/store/diagnosis-and-treatment-of-uveitis-second-edition/>
- 28.- Villarroel L, Rabagliati R, Balcells M E, Karzulovic L, Pérez C. Tuberculosis en individuos con infección por VIH en Chile: Estudio de prevalencia e impacto sobre mortalidad. *Rev Méd Chile.* 2008; 136: 578-86. doi: 10.4067/S0034-98872008000500005.
- 29.- Herrera M T. Grupos de riesgo para tuberculosis en Chile. *Rev Chil Infectol.* 2015; 32: 18-21. doi: 10.4067/S0716-10182015000200003.
- 30.- Lönnroth K, Williams B G, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for

- tuberculosis - a systematic review. BMC Public Health. 2008; 8: 289. doi: 10.1186/1471-2458-8-289.
- 31.- Fica C A, Cifuentes D M, Ajenjo H M C, Jemenao P M I, Zambrano O A, Febré V N, et al. Tuberculosis en el personal de salud. Rev Chil Infectol. 2008; 25 (4): 243-55. doi: 10.4067/S0716-10182008000400001.
 - 32.- Manual operativo. Implementación del GeneXpert MTB/ RIF en el Programa de Tuberculosis. 2017. https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/02/2018.01.23_MANUAL-XPRT.pdf
 - 33.- Organización Mundial de la Salud. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention. Tuberculosis preventive treatment. TB. 2021; 86-92. doi: 10.30978/TB2021-2-86.
 - 34.- Getahun H, Matteelli A, Chaisson R E, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. N Engl J Med. 2015; 372: 2127-35. doi: 10.1056/NEJMra1405427.
 - 35.- Horsburgh C R, Rubin E J. Latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med 2011; 364: 1441-8. doi: 10.1056/NEJMc1005750.
 - 36.- Nemes E, Rozot V, Geldenhuys H, Bilek N, Mabwe S, Abrahams D, et al. Optimization and interpretation of serial QuantiFERON testing to measure acquisition of *Mycobacterium tuberculosis* infection. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 196: 638-48. doi: 10.1164/rccm.201704-0817OC.
 - 37.- Sotgiu G, Saderi L, Petruccioli E, Aliberti S, Piana A, Petrone L, et al. QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2019; 79: 444-53. doi: 10.1016/j.jinf.2019.08.018.
 - 38.- Winje B A, White R, Syre H, Skutlaberg D H, Oftung F, Mengshoel AT, et al. Stratification by interferon- γ release assay level predicts risk of incident TB. Thorax. 2018; 73: 652-61. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211147.
 - 39.- Shaw J A, Smit D P, Griffith-Richards S, Koegelenberg C F N. Utility of routine chest radiography in ocular tuberculosis and sarcoidosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2018; 22: 1374-7. doi: 10.5588/ijtld.18.0013.
 - 40.- Basu S, Elkington P, Rao N A. Pathogenesis of ocular tuberculosis: New observations and future directions. Tuberculosis (Edinb). 2020; 124: 101961. doi: 10.1016/j.tube.2020.101961.
 - 41.- Kon O M, Beare N, Connell D, Damato E, Gorsuch T, Hagan G, et al. BTS clinical statement for the diagnosis and management of ocular tuberculosis. BMJ Open Respir Res. 2022; 9: e001225. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001225.
 - 42.- Burger C, Holness J L, Smit D P, Griffith-Richards S, Koegelenberg C F N, Ellmann A. The role of 18F-FDG PET/CT in suspected intraocular sarcoidosis and tuberculosis. Ocul Immunol Inflamm. 2021; 29: 530-6. doi: 10.1080/09273948.2019.1685109.
 - 43.- Doycheva D, Deuter C, Hetzel J, Frick J-S, Aschoff P, Schuelen E, et al. The use of positron emission tomography/CT in the diagnosis of tuberculosis-associated uveitis. Br J Ophthalmol. 2011; 95: 1290-4. doi: 10.1136/bjo.2010.182659.
 - 44.- Neuhouser A J, Sallam A. Ocular tuberculosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559303/>
 - 45.- Cantor A G, Pappas M, Daeges M, Nelson H D. Screening for syphilis: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016; 315: 2328-37. doi: 10.1001/jama.2016.4114.
 - 46.- Jabs D A, Busingye J. Approach to the diagnosis of the uveitides. Am J Ophthalmol. 2013; 156: 228-36. doi: 10.1016/j.ajo.2013.03.027.
 - 47.- Dong Z-Z, Gan Y-F, Zhang Y-N, Zhang Y, Li J, Zheng H-H. The clinical features of posterior scleritis with serous retinal detachment: a retrospective clinical analysis. Int J Ophthalmol. 2019; 12: 1151-7. doi: 10.18240/ijo.2019.07.16.
 - 48.- Benson W E. Posterior scleritis. Surv Ophthalmol. 1988; 32: 297-316. doi: 10.1016/0039-6257(88)90093-8.
 - 49.- Suhr KS, Patel SS. Evaluation of diagnostic criteria for B-scan ultrasonography in posterior scleritis. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2015; 56 (7): 612. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleID=2336226>
 - 50.- Pollock S C, Kristinsson J. Cat-scratch disease manifesting as unifocal helioid choroiditis. Arch Ophthalmol. 1998; 116: 1249-51.
 - 51.- Nussenblatt R, Whitcup S. Uveitis: fundamentals and clinical practice: Expert Consult - Online and Print, 4e. 4 edition. Edinburgh: Mosby; 2010. https://issuu.com/japhsion/docs/uveitis__fundamentals_and_clinical__
 - 52.- Liberman P, Gauro F, Berger O, Urzua C A. Causes of uveitis in a tertiary center in Chile: a cross-sectional retrospective review. Ocul Immunol Inflamm. 2014; 1-7. doi: 10.3109/09273948.2014.981548.
 - 53.- Dodds E M. Toxoplasmosis. Curr Opin Ophthalmol. 2006; 17: 557-61. doi: 10.1097/ICU.0b013e32801094ca.
 - 54.- Shields J A, Shields C L, Demirci H, Hanover S. Solitary idiopathic choroiditis: The Richard B. Weaver Lecture. Arch Ophthalmol. 2002; 120: 311-9. doi: 10.1001/archoph.120.3.311.
 - 55.- Shields C L, Shields J A, Gross N E, Schwartz G P, Lally S E. Survey of 520 eyes with uveal metastases. Ophthalmology. 1997; 104: 1265-76. doi: 10.1016/s0161-6420(97)30148-1.
 - 56.- Shields J A. Clinical features of posterior uveal melanoma. In: Shields C L, editor. Atlas of Intraocular Tumors. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 74-93.
 - 57.- Agarwal A, Mahajan S, Khairallah M, Mahendradas P, Gupta A, Gupta V. Multimodal imaging in ocular tuberculosis. Ocul Immunol Inflamm. 2017; 25: 134-45. doi: 10.1080/09273948.2016.1231332.
 - 58.- Bansal R, Basu S, Gupta A, Rao N, Invernizzi A, Kramer M. Imaging in tuberculosis-associated uveitis. Indian J Ophthalmol. 2017; 65: 264-70. doi: 10.4103/ijo.IJO_464_16.
 - 59.- Rosenbaum JT, Sibley C H, Lin P. Retinal vasculitis. Curr Opin Rheumatol. 2016; 28: 228-35. doi: 10.1097/BOR.0000000000000271.
 - 60.- Aggarwal K, Mulgalkar S, Mahajan S, Singh R, Sharma A, Bansal R, et al. Role of ultra-wide field imaging in the management of tubercular posterior uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2016; 24: 631-6. doi: 10.3109/09273948.2015.1099681.
 - 61.- Nicholson B P, Nigam D, Miller D, Agrón E, Dalal M, Jacobs-El N, et al. Comparison of wide-field fluorescein angiography and nine-field montage angiography in uveitis. Am J Ophthalmol. 2014; 157: 673-7. doi: 10.1016/j.ajo.2013.12.005.
 - 62.- Kaines A, Tsui I, Sarraf D, Schwartz S. The use of ultra wide field fluorescein angiography in evaluation and management of uveitis. Semin Ophthalmol. 2009; 24: 19-24. doi: 10.1080/08820530802520095.
 - 63.- Gupta A, Bansal R, Gupta V, Sharma A. Fundus autofluorescence in serpiginouslike choroiditis. Retina. 2012; 32: 814-25. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182278c41.
 - 64.- Herbert CP. Fluorescein and indocyanine green angiography for uveitis. Middle East Afr J Ophthalmol. 2009; 16: 168-87. doi: 10.4103/0974-9233.58419.
 - 65.- Bansal R, Gupta A, Gupta V. Imaging in the diagnosis and management of serpiginous choroiditis. Int Ophthalmol Clin. 2012; 52: 229-36. doi: 10.1097/IIO.0b013e318265d474.
 - 66.- Cardillo Piccolino F, Grosso A, Savini E. Fundus autofluorescence in serpiginous choroiditis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009; 247: 179-85. doi: 10.1007/s00417-008-0951-z.
 - 67.- Carreño E, Portero A, Herreras J M, López M I. Assessment of fundus autofluorescence in serpiginous and serpiginous-like choroidopathy. Eye (Lond). 2012; 26: 1232-6. doi: 10.1038/eye.2012.121.
 - 68.- Rostaqui O, Querques G, Haymann P, Fardeau C, Coscas G, Souied EH. Visualization of sarcoid choroidal granuloma by enhanced depth imaging optical coherence tomography. Ocul Immunol Inflamm. 2014; 22: 239-41.

- doi: 10.3109/09273948.2013.835428.
- 69.- Bansal R, Kulkarni P, Gupta A, Gupta V, Dogra M R. High-resolution spectral domain optical coherence tomography and fundus autofluorescence correlation in tubercular serpiginouslike choroiditis. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2011; 1: 157-63. doi: 10.1007/s12348-011-0037-7.
- 70.- Invernizzi A, Mapelli C, Viola F, Cigada M, Cimino L, Ratiglia R, et al. Choroidal granulomas visualized by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina.* 2015; 35: 525-31. doi: 10.1097/IAE.0000000000000312.
- 71.- Ferrara D, Waheed N K, Duker J S. Investigating the choriocapillaris and choroidal vasculature with new optical coherence tomography technologies. *Prog Retin Eye Res.* 2016; 52: 130-55. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.10.002.
- 72.- Sterling T R, Villarino M E, Borisov A S, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifampentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2155-66. doi: 10.1056/NEJMoa1104875.
- 73.- Ezer N, Benedetti A, Darvish-Zargar M, Menzies D. Incidence of ethambutol-related visual impairment during treatment of active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013; 17: 447-55. doi: 10.5588/ijtld.11.0766.
- 74.- Critchley J A, Orton L C, Pearson F. Adjunctive steroid therapy for managing pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; CD011370. doi: 10.1002/14651858.CD011370.
- 75.- Wiysonge C S, Ntsekhe M, Thabane L, Volmink J, Majombozi D, Gumede F, et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 9: CD000526. doi: 10.1002/14651858.CD000526.pub2.
- 76.- Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4: CD002244. doi: 10.1002/14651858.CD002244.pub4.
- 77.- Ganesh S K, Abraham S, Sudharshan S. Paradoxical reactions in ocular tuberculosis. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2019; 9: 19. doi: 10.1186/s12348-019-0183-x.
- 78.- McAllister WA, Thompson PJ, Al-Habet SM, Rogers HJ. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983; 286: 923-5. doi: 10.1136/bmj.286.6369.923.
- 79.- Graham E M, Stanford M R, Shilling J S, Sanders M D. Neovascularisation associated with posterior uveitis. *Br J Ophthalmol.* 1987; 71: 826-33. doi: 10.1136/bjo.71.11.826.
- 80.- Baxter S L, Pistilli M, Pujari S S, Liesegang T L, Suhler E B, Thorne J E, et al. Risk of choroidal neovascularization among the uveitides. *Am J Ophthalmol.* 2013; 156: 468-77.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.04.040.
- 81.- Zina S, Khochta I, Invernizzi A, Ksiaz I, Hager BA, Viola F, et al. Results of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in inflammatory choroidal neovascularization. *J Curr Ophthalmol.* 2021; 33: 68-74. doi: 10.4103/JOCO.JOCO_128_20.
- 82.- Carrola G, Lima-Fontes M, Falcão-Reis F, Figueira L, Carneiro A. Inflammatory choroidal neovascular membranes: clinical profile, treatment effectiveness, and visual prognosis. *J Ophthalmol.* 2021; 2021: 9982883. doi: 10.1155/2021/9982883.
- 83.- Bae J H, Lee C S, Lee S C. Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab compared with intravitreal and posterior sub-tenon triamcinolone acetonide for treatment of uveitic cystoid macular edema. *Retina.* 2011; 31: 111-8. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181e378af.
- 84.- Kozak I, Shoughy S S, Stone D U. Intravitreal antiangiogenic therapy of uveitic macular edema: a review. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017; 33: 235-9. doi: 10.1089/jop.2016.0118.
- 85.- Bravo-Ljubetic L, Peralta-Calvo J, Noval S, Pastora-Salvador N, Abelairas-Gómez J, Merino R. Adalimumab therapy for refractory childhood uveitis. *J AAPOS.* 2013; 17: 456-9. doi: 10.1016/j.jaaapos.2013.06.009.
- 86.- Foster C S, Kothari S, Anesi S D, Vitale A T, Chu D, Metzinger J L, et al. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Surv Ophthalmol.* 2016; 61: 1-17. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.07.001.
- 87.- Jabs D A, Nussenblatt R B, Rosenbaum J T, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005; 140: 509-16. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057.
- 88.- Nussenblatt R B, Palestine A G, Chan C C, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology.* 1985; 92: 467-71. doi: 10.1016/s0161-6420(85)34001-0.
- 89.- Sen H N, Sangave A A, Goldstein D A, Suhler E B, Cunningham D, Vitale S, et al. A standardized grading system for scleritis. *Ophthalmology.* 2011; 118: 768-71. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.08.027.
- 90.- Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2015; 14: 503-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.011.
- 91.- Holroyd C R, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis-Executive summary. *Rheumatology (Oxford).* 2019; 58: 220-6. doi: 10.1093/rheumatology/key207.