



**Escuela de Medicina y  
Ciencias de la Salud  
TecSalud**

**DOCTORADO EN CIENCIAS CLÍNICAS**

**“Biomarcadores Clínicos de Complicaciones Oculares en Enfermedad de  
Vogt-Koyanagi-Harada”**

Tesis para obtener el grado de Doctor en Ciencias Clínicas

Presenta. -

Dr. José Carlos Álvarez Guzmán

Director de Tesis: Dr. Jorge Eugenio Valdez García

Codirector de Tesis: Dr. Alejandro Rodríguez García

Monterrey, Nuevo León. Junio, 2021

## **Declaración de Autoría**

Yo, José Carlos Álvarez Guzmán, declaro que esta disertación titulada, “Biomarcadores Clínicos de Complicaciones Oculares en Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada”, y el trabajo que se presenta en ella es de mi autoría. Adicionalmente confirmo que:

- Realicé este trabajo durante mi candidatura al grado de doctor en esta universidad.
- He dado crédito a cualquier parte de esta disertación que haya sido previamente sometida para obtener un grado académico o cualquier otro tipo de titulación en esta o cualquier otra universidad.
- He dado crédito a cualquier trabajo previamente publicado que se haya consultado en esta disertación.
- He citado el trabajo consultado de otros autores, y la fuente de donde los obtuve.
- He dado crédito a todas las fuentes de ayuda utilizadas.
- He dado crédito a las contribuciones de mis coautores, cuando los resultados corresponden a un trabajo colaborativo.
- Esta disertación es enteramente mía, con excepción de las citas indicadas.

José Carlos Álvarez Guzmán

Monterrey, Nuevo León, 10 de junio de 2021

por José Carlos Álvarez Guzmán

## **Dedicatoria**

*A mis pacientes por ser los mejores maestros de compasión y bondad.*

*A mi madre Martha Elena y hermana Martha, pilares fundamentales en mi vida, en quienes siempre he encontrado amor incondicional y compañía a lo largo de mi vida.*

## Agradecimientos

Quiero agradecer a mi tutor de tesis el **Dr. Jorge Eugenio Valdez García** quien desde mis inicios en el camino de la medicina me ha visto crecer y siempre me ha impulsado y abierto las puertas a grandes oportunidades de aprendizaje como el incursionar en el Doctorado en Ciencias Clínicas.

Al **Dr. Alejandro Rodríguez García** a quien tuve el privilegio de conocer hace más de una década. A través de su constancia, paciencia y amor por la enseñanza me ha inspirado a contribuir en la generación de conocimiento. Le agradezco infinitamente que siga educando e inspirando a nuevas generaciones de colegas.

Al **Dr. Curt Hartleben Matkin** a quien estoy profundamente agradecido por la gran oportunidad que me brindó para ingresar al fascinante mundo del Glaucoma y de quien he aprendido que el pensamiento creativo es una gran herramienta en la medicina.

A todos mis maestros de vida presentes y pasados quienes han sembrado la semilla y contribuido para el desarrollo de mi tesis doctoral.

A mis compañeros Dr. Raúl Eduardo Ruiz Lozano, Dra. María Fernanda Colorado Zavala, Dr. Carlos Navas Villar, Dr. Andrés Bustamante Arias a quienes agradezco toda la disposición y tiempo invertido en la realización de este proyecto.

Al Tecnológico de Monterrey por siempre ser mi casa y facilitarme los caminos de mi desarrollo profesional.

## Resumen

Las uveítis constituyen un grupo de enfermedades inflamatorias oculares que conllevan complicaciones con un alto potencial de pérdida visual como el edema macular y el glaucoma. El objetivo principal del presente trabajo consistió en identificar biomarcadores clínicos y de tratamiento de complicaciones oculares en pacientes con uveítis.

Para contestar la pregunta de investigación se realizaron tres estudios. En el primer estudio de serie de casos en una población de 45 pacientes con edema macular uveítico, se identificó como factor de riesgo de pérdida visual severa a la asociación de un grosor central foveal de más de 337 micras asociado con la disrupción de las capas externas de la retina en tomografía óptica de coherencia. En el segundo estudio de prevalencia en una población de 155 pacientes con Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) se encontró una alta frecuencia de glaucoma de ángulo cerrado (82.1%) relacionado a etapas crónicas de la enfermedad, producto de un control inflamatorio tardío. En el tercer estudio de cohorte retrospectiva de 50 pacientes con VKH identificó como factores de riesgo para desarrollo de glaucoma la exposición prolongada a esteroides orales y tópicos, el número de recurrencias inflamatorias, la enfermedad por cierre angular y la presentación en etapa crónico recurrente.

A través de la identificación de biomarcadores de complicaciones oculares en enfermedades inflamatorias se pretende motivar a un cambio en la conducta clínica en el abordaje de los pacientes con edema macular secundario a uveítis en donde se tome en cuenta la integridad de las capas externas de la retina para guiar el tratamiento anti-inflamatorio. Asimismo, en los pacientes con VKH la detección de la enfermedad por cierre angular mediante gonioscopia y limitar la exposición prologada a esteroides a través del uso de la terapia inmunosupresora resultan esenciales para prevenir la pérdida visual relacionada a glaucoma.

## Tabla de Contenidos

<b>Declaración de Autoría</b> .....	<b>3</b>
<b>Dedicatoria</b> .....	<b>4</b>
<b>Agradecimientos</b> .....	<b>5</b>
<b>Documentos</b> .....	<b>9</b>
Pregunta de Investigación .....	9
Estructura de la Tesis .....	9
<b>Introducción</b> .....	<b>10</b>
Edema Macular Uveítico .....	10
Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada .....	11
Complicaciones Oculares en Vogt-Koyanagi-Harada .....	12
Glaucoma Secundario en Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada .....	13
<b>Justificación</b> .....	<b>15</b>
Capítulo I .....	15
Capítulo II .....	16
Capítulo III.....	16
<b>Objetivos e Hipótesis</b> .....	<b>18</b>
Capítulo I .....	18
Capítulo II .....	18
Capítulo III.....	18
<b>Metodología</b> .....	<b>20</b>
Capítulo I .....	20
Capítulo II .....	20
Capítulo III.....	21
<b>Capítulo I</b> .....	<b>23</b>
Abstract.....	23
Background.....	24
Methods.....	24

Results.....	26
Discussion.....	29
Conclusions.....	32
References.....	34
<b>Capítulo II.....</b>	<b>36</b>
Abstract.....	36
Background.....	37
Methods.....	37
Results.....	38
Discussion.....	41
Conclusion.....	43
References.....	44
<b>Capítulo III.....</b>	<b>46</b>
Abstract.....	46
Introduction.....	47
Methods.....	47
Results.....	48
Discussion.....	51
References.....	53
<b>Artículos Publicados.....</b>	<b>55</b>
<b>Presentaciones en Congresos.....</b>	<b>57</b>
<b>Curriculum Vitae.....</b>	<b>60</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>67</b>

## Documentos

### *Pregunta de Investigación*

¿Existen características clínicas y de tratamiento que constituyan factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones oculares en pacientes con uveítis y en particular con Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada?

Para contestar la pregunta de investigación se plantearon el desarrollo de tres estudios en el que se plantearon las siguientes preguntas de investigación para objetivos específicos:

1. ¿Existe alguna asociación entre la integridad de las capas de la retina externa, el grosor central foveal y la agudeza visual en pacientes con edema macular secundario a uveítis?
2. ¿Cuál es la prevalencia y mecanismos de glaucoma secundario en pacientes con Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada?
3. ¿El control inflamatorio tardío es un factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma secundario en pacientes con Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada?

### *Estructura de la Tesis*

La presente tesis se fundamenta en la identificación de características clínicas y de tratamiento como factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones oculares con alto potencial de pérdida visual, como edema macular y glaucoma en pacientes con uveítis y en particular Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) y para este propósito se divide en tres secciones. La Sección I aborda al edema macular uveítico y su relación con pérdida visual a través biomarcadores en la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). La Sección II y III abordan los mecanismos de glaucoma y factores de riesgo en dos cohortes de pacientes con VKH.

**Capítulo I:** Estudio de prevalencia donde se analiza la relación entre el grosor central foveal y la integridad de la porción elipsoide de los segmentos internos (EPIS) y la zona de interdigitación (IZ) con el desenlace visual en pacientes con edema macular uveítico.

**Capítulo II:** Estudio de prevalencia de Glaucoma de Ángulo Cerrado de una Cohorte de pacientes con Enfermedad de Vogt-Koyanagi Harada de un centro terciario de referencia oftalmológico.

**Capítulo III** Estudio de cohorte retrospectiva de Factores de Riesgo para el desarrollo de Glaucoma Secundario en Enfermedad de Vogt-Koyangi-Harada.



## Introducción

Las uveítis constituyen un grupo de enfermedades inflamatorias oculares que pueden tener un origen infeccioso, autoinmune o idiopático. Se clasifican de acuerdo al sitio primario de inflamación en uveítis anteriores, intermedias, posteriores y panuveítis.<sup>1</sup> La prevalencia en países como Estados Unidos varía entre 50 a 115 casos por cada 100 000 personas.<sup>2,3</sup> En orden de frecuencia, las uveítis anteriores son las más comunes y constituyen cerca del 90% de los casos en la comunidad y la mitad en centros terciarios de referencia oftalmológicos.<sup>4</sup> Las uveítis intermedias, posteriores y panuveítis a pesar de ser las segundas en frecuencia no son menos importantes ya que se pueden asociar a enfermedades sistémicas o autoinmunes y conllevan comorbilidades oculares que son causa de pérdida visual.<sup>5</sup>

El abordaje general de las uveítis comienza con una investigación diagnóstica para encontrar causas infecciosas o enfermedades sistémicas asociadas que ameriten un tratamiento dirigido. Sin embargo, algunas enfermedades inflamatorias están limitadas a los tejidos oculares y es donde el tratamiento es de suma importancia para la prevención de complicaciones. La piedra angular en el tratamiento de las uveítis no infecciosas constituye el uso de esteroides sistémicos o locales para el control agudo de la inflamación y en algunos casos selectos el uso de terapia inmunosupresora dado la historia natural conocida de múltiples recurrencias.<sup>6</sup> Las ventajas del inicio temprano de la inmunosupresión son el ahorro en el uso de esteroides y la prevención de complicaciones oculares derivadas del pobre control inflamatorio. Las complicaciones oculares más frecuentes relacionadas a uveítis que amenazan la visión son: catarata, edema macular, glaucoma, inflamación vítrea y fibrosis retiniana.<sup>7</sup> Existen algunas series que reportan al edema macular como causa de ceguera en 29% de los casos y de pérdida visual en 41% de los pacientes con uveítis.<sup>5</sup> Por otra parte la frecuencia de catarata en general para las uveítis es de 17.7% y de glaucoma varía entre un 10-20% dependiendo de la población analizada.<sup>8</sup> En el tratamiento actual de las uveítis es indispensable limitar la exposición prolongada a esteroides a través de la terapia inmunosupresora con la finalidad de prevenir las complicaciones oculares como catarata y glaucoma relacionadas a este tratamiento.

A continuación, se describen dos grandes complicaciones en enfermedades inflamatorias oculares: el edema macular uveítico y el glaucoma particularmente en Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada.

### ***Edema Macular Uveítico***

La uveítis comprende un grupo de enfermedades inflamatorias oculares que por su cronicidad conllevan a cambios estructurales de la retina. Uno de estos cambios es el edema macular, el cual constituye la causa más común de pérdida visual en pacientes con uveítis en hasta un 41% de los casos.<sup>5</sup> La incidencia de edema macular uveítico (EMU) es más alta en uveítis intermedias (25-70%), seguida de las uveítis anteriores (20-26%), panuveítis (35%) y uveítis posteriores (20%).<sup>9</sup>

La relación entre la aparición del EMU y la pérdida visual se observa con frecuencia en la práctica clínica. Sin embargo, existe la necesidad de desarrollar métodos más objetivos y cuantitativos para correlacionar la disminución en la capacidad visual con las alteraciones en la arquitectura de la mácula. Dichas alteraciones son frecuentemente observadas en la Tomografía

Óptica de Coherencia de Dominio Espectral (SD-OCT). En la práctica clínica, el SD-OCT permite una evaluación diagnóstica y de monitoreo terapéutico en el EMU y tradicionalmente se ha usado para evaluar los grosores maculares en estos casos.<sup>10</sup>

La presencia de EMU es más común en casos crónicos, en los cuales se produce inflamación del vítreo, como ocurre en: uveítis intermedia (25-70%), panuveítis (35%) y uveítis posterior (20%).<sup>11</sup> Los subtipos anatómicos reportados de edema macular incluyen: el edema macular difuso (DME), edema macular quístico (CME), desprendimiento seroso de la retina (SRD) o fluido subretiniano (SRF) y las anomalías de la interfase vítreoretiniana.<sup>9,11-13</sup> Según lo reportado, de los anteriores, el CME constituye la principal causa de discapacidad visual y ceguera en pacientes con uveítis.<sup>5</sup>

En la cuantificación del grosor foveal central (GCF), se ha reportado que existe una correlación negativa entre los valores altos y la disminución de la agudeza visual.<sup>9,11,12</sup> Sin embargo, se necesitan formas más objetivas para correlacionar el grado de pérdida visual con los cambios microestructurales que ocurren en la macula para tomar decisiones adecuadas respecto al tratamiento y obtener un mejor juicio del pronóstico visual.

La tomografía de coherencia ocular del dominio espectral (SD-OCT) proporciona datos cuantitativos y cualitativos que ayudan a clasificar y determinar la morfología y el grosor macular de la UME, además permite monitorear la respuesta al tratamiento.<sup>10,12</sup> Una de las principales ventajas del SD-OCT es que es un estudio rápido, no invasivo, sin efectos adversos, que proporciona imágenes de alta resolución de todas las capas retinianas. El SD-OCT ha permitido identificar cuatro capas hiper-reflexivas de la retina externa: la membrana limitante externa (ELM), la unión de segmentos internos y externos de los fotorreceptores (IS/OS), también llamada porción elipsoide de los segmentos internos o zona elipsoide (EPIS/IZ), la punta de los segmentos externos de los conos (COSTE), también llamada zona de interdigitación (IZ) o membrana de Verhoeff, y el epitelio pigmentario de la retina (EPR).<sup>11</sup> Anteriormente, otros estudios han investigado la integridad o la interrupción de estas capas retinianas como marcadores clínicos.<sup>10,13</sup> Además, se ha demostrado que la unión IS/OS, ELM e interrupción de IZ tienen un efecto perjudicial en la función visual.<sup>14</sup>

Este estudio tiene como objetivo, determinar la asociación entre la AVMC y la integridad o la interrupción de las capas externas de la retina (EPIS e IZ) en ojos con el UME de diferentes etiologías, así como asociación del GCF y el tipo de edema macular con la integridad o interrupción de dichas capas externas y la pérdida visual.

### ***Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada***

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) se presenta inicialmente con un cuadro agudo de inflamación intraocular caracterizado por inflamación coroidea. En ocasiones se acompaña de un cuadro prodrómico caracterizado por cefalea, meningismo, tinnitus y malestar general. En el segmento anterior se encuentran células inflamatorias en la cámara anterior, precipitados retroqueráticos endoteliales gruesos, nódulos inflamatorios en el estroma del iris (Busacca) y en el collarín de la pupila (Koeppe); así como la presencia de sinequias posteriores del iris al cristalino. Las manifestaciones posteriores consisten en un desprendimiento seroso de la retina (característica típica), edema e hiperemia de la papila y múltiples lesiones coriorretinianas numulares distribuidas en toda la retina periférica media, sobretodo en los cuadrantes inferiores.

Posteriormente a su resolución, el epitelio pigmentario de la retina se atrofia y se despigmenta, lo cual resulta en un característico fondo despigmentado conocido como “en atardecer”. Dentro de las manifestaciones tardías extraoculares podemos encontrar poliosis, alopecia y vitiligo. Los criterios diagnósticos previamente establecidos, clasifican al VKH en completo, incompleto y probable de acuerdo a la presencia de las manifestaciones oculares y sistémicas.<sup>15</sup>

La enfermedad cursa con cuatro fases clínicas: prodrómica, uveítica, convalecencia y crónico-recurrente. La etapa crónico-recurrente se presenta hasta en la mitad de los casos con cuadros de uveítis anterior crónica refractaria a tratamiento con esteroides y con complicaciones asociadas. Se desarrolla de 6 a 9 meses después de la fase inicial y es donde más comúnmente se observan las complicaciones. La presencia de un cuadro inflamatorio más explosivo refleja la alteración de la barrera hemato-acuosa y hemato-retiniana. La fibrosis subretiniana puede aparecer como una secuela de forma más rápida en paciente hispanos (6.5 meses) comparado con otros grupos étnicos en donde puede demorar hasta 6.5 años.<sup>16</sup>

La prevalencia de VKH varía de acuerdo a la población estudiada, siendo más frecuente en Asia, Latinoamérica y Oriente medio, todas ellas con alto grado de pigmentación; siendo muy rara en caucásicos. Existen estudios donde en un centro de referencia en California EUA, el 69% de los pacientes eran mujeres, y de ellas, el 75% eran de origen hispano, con una edad media de 22.4 años.<sup>17</sup> En países como la India, es la causa más común de panuveítis con una prevalencia del 21%, comparada con Arabia Saudita 19.4%, China 15.9%, Túnez 15%, Japón 6.7-11%.<sup>18-20</sup> En países latinoamericanos como Colombia se presenta en tan solo 1.2%, Brasil 2.5% y en México de 2.4 a 6.4% de los casos de uveítis.<sup>21</sup> Es probable que estas cifras puedan ser mayores, en estudios no publicados de un hospital de referencia en México, se han contabilizado en un periodo de 10 años, hasta 269 casos, dando una incidencia de 16 casos por año.

El tratamiento inicial del VKH es con corticoides sistémicos por al menos 6 meses, con una transición a agentes inmunosupresores como las antimetabolitos (metotrexate, azatioprina, micofenolato) y/o inhibidores de calcineurina (ciclosporina-A, tacrolimus, sirolimus), o en casos más graves o refractarios al manejo anterior, los agentes citotóxicos como la ciclofosfamida para el control a largo plazo. Los beneficios de respetar esta duración son la disminución en el número de recurrencias y la mejoría de la agudeza visual comparada con otros esquemas.<sup>22</sup> La inmunosupresión con los fármacos previamente mencionados ha sido empleada con éxito en el tratamiento de VKH.<sup>23-25</sup> La Sociedad Americana de Uveítis (AUS) recomienda el uso de agentes inmunosupresores como indicación absoluta con el objetivo de prevenir recurrencias.<sup>26</sup> Existe una tercer línea de fármacos en los casos refractarios y son los agentes biológicos, que a pesar de ser exitosos en el rápido control inflamatorio representan un costo terapéutico muy elevado y tienen un gran variabilidad respecto a la frecuencia y número de dosis requeridas.

### ***Complicaciones Oculares en Vogt-Koyanagi-Harada***

Las complicaciones más frecuentes del VKH incluyen al desarrollo de cataratas en 15-45% de los casos, glaucoma en 27-50%, sinequias posteriores en 23.4%, neovascularización coroidea macular en 3-11%, queratopatía en banda en 5.2% y fibrosis subretiniana en 6%.<sup>27</sup> Los pacientes que tienen al menos una complicación, típicamente tienen una duración más prolongada de la

enfermedad, peor agudeza visual final y un mayor número de recurrencias comparados con los que no las tienen.

En cuanto a la importancia en la evolución de la enfermedad, los pacientes que cursan sólo con la etapa uveítica y no evolucionan a la etapa crónico-recurrente, presentan mejor agudeza visual a largo plazo.<sup>28</sup>

### ***Glaucoma Secundario en Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada***

El glaucoma secundario a enfermedades inflamatorias oculares se presenta generalmente en alrededor del 10-20% de los casos.<sup>8</sup> Ha sido descrito como una de las complicaciones más serias y que más comúnmente requiere intervención terapéutica.<sup>29</sup> En las uveítis crónicas, el glaucoma se presenta en el 11% de los pacientes a 5 años de evolución, comparado con la uveítis agudas en la que se presenta en un 7.6% a los 12 meses.<sup>30,31</sup>

Las uveítis anteriores son el tipo más frecuente de inflamación intraocular y las que mayor riesgo presentan para desarrollar glaucoma secundario.<sup>32</sup> En un estudio reciente, el glaucoma secundario, ha sido identificado como la causa más frecuente de pérdida visual moderada en 31.3% de los casos de uveítis anteriores.<sup>33</sup> Sin embargo, el tipo de entidad uveítica también influye en la incidencia del glaucoma, siendo más frecuente en la uveítis de Fuchs, el síndrome de Posner-Schlossman, las uveítis herpéticas y la uveítis anterior crónica asociada a la artritis idiopática juvenil, en donde varía del 5-46%, dependiendo de la población estudiada.<sup>34-36</sup>

La frecuencia de glaucoma en VKH tiene una gran variabilidad ya que puede presentarse desde un 6% hasta un 45% de los casos y puede ser la manifestación inicial de la enfermedad.<sup>37</sup> En un estudio de 42 pacientes con VKH de Los Ángeles, California se reporta que el 54.8% desarrollan hipertensión ocular en algún momento del curso de enfermedad y el 38% glaucoma secundario que en su mayoría es de ángulo abierto.<sup>38</sup> Una década más tarde para la misma población Read reportó una prevalencia de 29% y se identificó como la segunda complicación más frecuente en VKH.<sup>28</sup> Para América Latina existe un estudio de 43 pacientes con VKH en México en donde se encontró una frecuencia de glaucoma de 24%, hipertensión ocular transitoria en 11.6% y muy pocos casos (33%) se controló con terapia hipotensora médica.<sup>39</sup>

El consenso de iniciar terapia inmunosupresora desde la aparición de la enfermedad, tiene la gran ventaja de permitir un ahorro en el uso de esteroides sistémicos para obtener un control inflamatorio estricto, lo cual parece tener un impacto positivo en la prevalencia del glaucoma. Mondkar, en 87 pacientes hindús con VKH, encontró una prevalencia de glaucoma del 24% y cerca del 40% de los casos ya eran tratados con ciclofosfamida.<sup>37</sup> En Arabia Saudita, en una serie de 38 ojos con VKH tratados sólo con esteroides, el 18% desarrolló glaucoma, comparado con sólo el 5% en quienes se había iniciado el ácido micofenólico.<sup>40</sup> El estudio más reciente que demuestra el potencial efecto de la inmunosupresión temprana sobre el glaucoma es el de Pandey, quien sólo reportó un 11.7% de incidencia de glaucoma en una población donde el 75% de los pacientes fueron tratados con el agente inmunosupresor asociado al esteroide de forma temprana.<sup>41</sup>

En población mexicana, existe un estudio recientemente publicado en donde en una serie retrospectiva de tan solo 16 casos, de 2001 a 2015, de un centro de referencia se observó que no existe diferencia en agregar inmunosupresión a la terapia esteroidea en términos de agudeza visual

o complicaciones. Sin embargo, el número de recurrencias en el grupo de inmunosupresión fue menor y se observó un efecto ahorrador de esteroides.<sup>42</sup> Dentro de las características clínicas de este estudio no se reportan los casos de glaucoma.

## Justificación

### *Capítulo I*

En este trabajo de investigación, se intentará analizar la asociación que existe entre la AVMC con el subtipo morfológico de edema, la GCF y la integridad o interrupción de las capas externas de la retina (EPIS e IZ) en ojos con EMU de diferentes etiologías analizadas por SD-OCT. En nuestro país, la población con este padecimiento esta compuesta principalmente por mujeres con inflamación intraocular bilateral.

Pocos estudios han evaluado la integridad de las capas externas de la retina en los ojos con EMU y su relación con la pérdida visual. El reconocimiento de dicha asociación nos permitirá tener predictores más objetivos para tomar decisiones terapéuticas adecuadas y monitorear la evolución del edema macular en pacientes con uveítis. Por lo tanto, en la atención clínica de rutina de estos pacientes, realizamos regularmente SD-OCT y, en algunos casos, angiografía con fluoresceína para evaluar tanto la actividad de la enfermedad, como el desarrollo de complicaciones del segmento posterior.

La importancia de realizar un análisis cuantitativo del grosor foveal y morfológico sistemático mediante el SD-OCT en pacientes con UME, surge de la identificación de los ojos que no mejoran su agudeza visual después de múltiples inyecciones de corticosteroides intravítreos, perioculares o de liberación sostenida, basadas solo en la observación de quistes maculares francos o aumento de la GCF. En tales circunstancias, si las capas externas de la retina EPIS o IZ se rompen, a pesar de la reducción significativa de GCF después de la terapia antiinflamatoria con esteroides, es poco probable que la agudeza visual mejore si solo buscamos la reducción del grosor macular. Por otro lado, en ojos con GCF aumentada, pero con capas intactas de fotorreceptores, aunque en muchas ocasiones la agudeza visual esté conservada, el tratamiento sería deseable para evitar un daño estructural permanente que a la postre, produciría una mayor pérdida visual.

Los beneficiados de la presente investigación serán en primer plano los altos especialistas en inmunología y uveítis, quienes podrán contar con nuevos conocimientos sobre la evaluación y el efecto que tiene esta patología en sus pacientes; los oftalmólogos generales quienes ven de primera intención a estos pacientes y son ellos quienes deberán identificar de manera más objetiva y precisa las manifestaciones clínicas de dicha enfermedad, así como iniciar el manejo adecuado de esta. Finalmente, y más importante: los pacientes que padecen estas enfermedades, ya que podrán conocer de manera más objetiva el estado de su afectación, su pronóstico y finalmente se beneficiarán de un manejo más acertado y efectivo de acuerdo con las características clínicas que presenten.

Respecto a la diseminación del conocimiento sobre el impacto del UME en la habilidad visual de los pacientes, se planea publicar el presente estudio en los siguientes medios: International Journal of Retina and Vitreous (BMC Springer Nature) o revistas indexadas de oftalmología categoría Q2-Q3 de factor de impacto según el SJR (<https://www.scimagojr.com/>).

## **Capítulo II**

Conocer el número de casos afectados por glaucoma en VKH, sus características demográficas y las manifestaciones oculares en una población de un centro de referencia oftalmológico mexicano, contribuirá a profundizar en el conocimiento de una entidad que no ha sido suficientemente estudiada y que es la complicación más frecuente y devastadora desde el punto de vista visual de esta enfermedad.

El primer paso es la generación de un estudio observacional y descriptivo que identifique la prevalencia y las características del glaucoma en VKH. Esto podrá ser un referente en futuras investigaciones sobre glaucoma asociado a VKH. En una segunda etapa, con los datos generados se podrá establecer un estudio observacional y analítico en donde a través de casos y controles se podrán generar hipótesis razonables sobre variables predictoras de glaucoma en pacientes con VKH. Esto resulta innovador ya que dadas nuestras observaciones de que el control inflamatorio temprano influye en el desarrollo del glaucoma es una estrategia de prevención y tratamiento de la enfermedad que no está basada en el control de presión intraocular.

La identificación del número de casos de enfermedad de cierre angular manifestada por la presencia de sinequias anteriores y posteriores o iris bombé conlleva una implicación para promover un cambio en la conducta clínica. Al demostrar una alta tasa de ángulo cerrado pretendemos que en las consultas de seguimiento de estos pacientes se realice gonioscopia de rutina. Por otro lado, conocer el número de casos de iris bombé y cómo fueron abordados permitiría cuantificar el éxito de las terapias empleadas.

El glaucoma en VKH es una patología retardadora y compleja. El manejo conjunto de la inflamación y el control de la presión intraocular debe de ser por medio de un equipo multidisciplinario de altos especialistas en uveítis y glaucoma. Con frecuencia son pacientes complicados, con bajo potencial visual y comorbilidades oculares asociadas. Actualmente, el tratamiento quirúrgico se encuentra casi limitado a los implantes valvulares. Es por todo lo anterior que resulta indispensable sentar las bases para construir con una línea de investigación a largo plazo en centros oftalmológicos de referencia en México sobre esta problemática.

## **Capítulo III**

La identificación de biomarcadores clínicos y de tratamiento que permitan conocer si el control inflamatorio tardío se encuentra dentro de los factores de riesgo para desarrollar glaucoma en una cohorte de pacientes con VKH contribuye a generar conocimiento de una complicación muy frecuente y temida, pero poco estudiada.

La intención es difundir los resultados para que tanto el oftalmólogo general como los altos especialistas en enfermedades inflamatorias oculares intervengan tempranamente en la atención a pacientes de alto riesgo para evitar el desarrollo de glaucoma secundario. Considerando nuestra experiencia de más de 25 años atendiendo a pacientes con esta patología, la realidad de nuestro país es que vemos los casos de VKH referidos de forma tardía.

El primer punto esencial en el tratamiento del VKH es el control inflamatorio estricto. Al demostrar que el inicio temprano de la terapia inmunosupresora puede ser un factor protector para evitar glaucoma, se pueden generar hipótesis de investigación que sean las bases para

nuevos estudios. La mayor parte de la literatura se centra en factores de riesgo para pérdida visual, pero son escasos los enfocados en complicaciones como catarata y glaucoma. Por otro lado, si se identifica la exposición a esteroides como un factor de riesgo para hipertensión ocular y el glaucoma, se pueden generar cambios en la conducta clínica. Uno de los cuales sería limitar la exposición de los pacientes a esteroides a través de medicamentos ahorradores de esteroides, como los inmunosupresores.

El impacto visual del glaucoma en VKH es devastador comparado con las otras complicaciones por ser una pérdida visual irreversible. Las opciones terapéuticas son limitadas y van encaminadas a reducir la velocidad de progresión de la enfermedad y evitar la ceguera. El cambio en la conducta clínica que puede generar el reconocimiento de patrones predictores tiene un gran peso ya que constituye un tratamiento adelantado a la enfermedad, es decir preventivo.

Finalmente, se tiene la ventaja de tener una cohorte con un seguimiento y documentación adecuada de los datos clínicos que ha sido tratada en base a criterios bien establecidos de tratamiento y siguiendo un protocolo terapéutico sistematizado. El abordaje es dirigido solamente por dos oftalmólogos entrenados en el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares. Esto reduce en gran medida los sesgos de información que todo estudio retrospectivo genera. El estudio propuesto es parte de una línea de investigación de glaucoma en enfermedades inflamatorias oculares.



## Objetivos e Hipótesis

### Capítulo I

**Objetivo principal:** Conocer la asociación entre la integridad de las capas externas de la retina, grosor foveal y la agudeza visual en pacientes con edema macular secundario a uveítis.

**Objetivos secundarios:**

1. Determinar el grado de pérdida visual en pacientes con edema macular uveítico.
2. Investigar el valor predictivo para pérdida visual de la integridad de las capas externas de la retina.
3. Conocer el grosor central foveal promedio y su relación con la agudeza visual.
4. Clasificar los patrones morfológico de edema macular uveítico más frecuentes.

**Hipótesis nula:** El incremento en el grosor foveal no afecta la integridad de las capas externas de la retina ni la función visual.

**Hipótesis alterna:** El incremento en el grosor foveal no afecta la integridad de las capas externas de la retina ni la función visual.

### Capítulo II

**Objetivo principal:** Conocer la prevalencia y tipos de glaucoma en pacientes con VKH del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana I.A.P.

1. Identificar el perfil clínico de los pacientes con glaucoma secundario a VKH.
2. Conocer el número de casos de sinequias anteriores, posteriores e iris bombé.
3. Conocer el número de hipotensores y tipo de cirugías empleadas en el tratamiento de pacientes con glaucoma.

**Hipótesis nula:** La prevalencia de glaucoma secundario es similar a la reportada en la literatura.

**Hipótesis alterna:** : La prevalencia de glaucoma secundario es mayor a la reportada en la literatura.

### Capítulo III

**Objetivo principal:** Determinar si el control inflamatorio tardío es un factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma secundario en una cohorte de pacientes con VKH.

1. Conocer la prevalencia de glaucoma en una cohorte de pacientes con VKH.
2. Identificar el tiempo de exposición a esteroides como factor de riesgo para desarrollo de glaucoma secundario.
3. Identificar la inmunosupresión temprana como factor protector para desarrollo de glaucoma secundario.
4. Evaluar el impacto visual de glaucoma secundario.

**Hipótesis nula:** El control inflamatorio tardío no es un factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma secundario en pacientes con VKH.

**Hipótesis alterna:** El control inflamatorio tardío es un factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma secundario en pacientes con VKH.

## Metodología

La metodología a detalle se encuentra dentro de cada uno de los capítulos. A continuación, se presenta un resumen de cada uno de ellos:

### *Capítulo I*

Se conducirá un estudio retrospectivo y observacional de pacientes con UME del Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales del Hospital Zambrano Hellion y la Clínica de Oftalmología del Centro de Salud Integral (Tecnológico de Monterrey) vistos de enero de 2012 a diciembre de 2020. El objetivo primario será conocer la asociación entre la integridad de las capas de la retina y la AVMC en pacientes con EMU.

Se incluirán los expedientes de pacientes que cumplan con todos los criterios de inclusión antes mencionados y que no tengan ninguno de los criterios de exclusión. Después de obtener el número total de ojos a analizar, se clasificará cada caso anatómicamente en uveítis anterior, intermedia, posterior y panuveítis de acuerdo con el sitio del inicio de la inflamación y posteriormente se categorizarán en entidades uveíticas específica por etiología.

Para la evaluación de pérdida visual, se dividirá a la población en dos grupos: pérdida visual presente ( $AVMC \leq 20/30$ ) y sin pérdida visual ( $AVMC \geq 20/30$ ). Adicionalmente, se categorizará el grado de pérdida visual en 4 grupos: sin pérdida visual (20/20 a 20/25), pérdida visual leve (20/30 a 20/50), pérdida visual moderada (20/60 a 20/100) y pérdida visual severa ( $<20/200$ ). Los puntos de corte de AVMC se basaron en el Consenso de Estandarización de la Nomenclatura en Uveítis para el Reporte de Datos Clínicos (SUN) para el reporte de agudeza visual en estudios de enfermedades inflamatorias oculares. (16)

Los mapas de SD-OCT a analizar serán: mapa macular 5x5 mm (MM5) y el análisis de líneas verticales y horizontales (Cross-Line) del RTVue-100®.

Para este estudio, la presencia de edema macular se definirá como un grosor foveal central (GCF)  $\geq 260\mu\text{m}$  en el MM5, apoyado en diagnóstico por biomicroscopía indirecta del fondo de ojo. (9) Además, se clasificará el UME en cuatro grupos morfológicos: DME, CME, presencia de quistes sin edema y SRF. Esta clasificación está basada en estudios previos de UME (2,4,6). Un mismo evaluador determinará la integridad o interrupción de la EPIS e IZ en los mapas de Cross-Line de la zona foveal.

El estudio se llevará a cabo, de acuerdo con las regulaciones locales y regionales de buenas prácticas clínicas y acorde a los estatutos de la Declaración de Helsinki. Los datos serán capturados en el programa Excel spreadsheets (Windows® version-2017, Microsoft Corp.) y analizados mediante el programa R-Statistic 3.3.1 (GNU-Free Software Foundation. Boston, MA. USA).

### *Capítulo II*

Se realizará una revisión de expedientes clínicos de todos los pacientes diagnosticados con VKH en el Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana” I.A.P durante el periodo de enero 2001 a noviembre 2018 que cumplan los criterios de inclusión. La lista será

obtenida a través del departamento de informática y se complementará con la lista de pacientes del Servicio de Uvea bajo la dirección del Dr. Miguel Pedroza Seres quien ya tiene conocimiento del protocolo y funge como asesor del mismo. Los datos serán capturados en Google Spreadsheets de forma electrónica y posteriormente analizados en un paquete estadístico en SPSS.

Mediante la fórmula de cálculo de diferencia de dos medias independientes se calculó con un alfa de 10% y una beta de 80% buscando una diferencia de 0.05 y se obtuvo un tamaño de muestra de 60 pacientes. Sin embargo, se calcula un 20% de pérdida por lo que el tamaño de muestra final es de 51 pacientes. No obstante se realizará un muestreo a conveniencia del número de expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con VKH de la Fundación Conde de Valenciana durante el periodo de enero de 2001 a noviembre de 2018 que cumplan los criterios de inclusión.

El análisis estadístico se realizará en el programa “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) versión 21. Las variables cuantitativas se analizarán por medio de comparación de medias mediante la prueba t de Student o U de Mann-Whitney según corresponda. El análisis pareado se realizará mediante prueba de Wilcoxon o t pareada. Se realizará una diferencia de proporciones mediante la prueba de Chi cuadrada para variables categóricas. Las correlaciones entre variables cuantitativas se realizarán por prueba de Pearson o de Spearman. La  $p < 0.05$  será considerada como estadísticamente significativa.

### ***Capítulo III***

Estudio observacional analítico de no intervención de cohorte retrospectiva donde se estudiará la relación casual entre factores de exposición (control inflamatorio tardío) y enfermedad (glaucoma secundario).

La población objetivo consiste en pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada del Servicio de Enfermedades Inflamatorias Oculares del Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey. Se verificará que en su expediente físico se encuentre el “Aviso de Privacidad Pacientes” debidamente firmado, de lo contrario no podrán ser incluidos en el estudio.

El VKH es una entidad poco frecuente, por lo que se pretende incluir a toda la población de pacientes vistos entre 2013 a 2020 en el Servicio de Enfermedades Inflamatorias Oculares del Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey. Sin embargo, al ser un estudio analítico, se realizó el cálculo del tamaño de muestra por medio de una fórmula de estimación de dos proporciones. Si se considera una prevalencia de glaucoma en pacientes con control inflamatorio tardío de 38% contra 12% en quienes se controló de forma temprana la enfermedad, se estima que con un poder  $(1-\beta)$  del 80% y con un nivel de significancia  $(\alpha)$  a dos colas de 0.05, se requieren al menos 32 pacientes por grupo.

Se incluirán a pacientes con diagnóstico de VKH realizado por oftalmólogos con subespecialidad en enfermedades inflamatorias oculares (Dr. Alejandro Rodríguez García o Dr. José Carlos Álvarez Guzmán) de acuerdo con los criterios revisados de VKH. Sólo se analizarán

los pacientes con seguimiento mayor a 3 meses y que cuenten con el formato de “Aviso de Privacidad Pacientes” firmado en el expediente físico. Se excluirán si tienen expediente incompleto o falta alguno de los requisitos mencionados.

Se identificarán a los pacientes con diagnóstico de VKH de acuerdo a las bases de datos registradas en IOC.V. Una vez que se cumplan los criterios de inclusión dentro del cual se verifica que el “Aviso de Privacidad Pacientes” se encuentre en el expediente y firmado, se procederá a llenar los datos en un formulario electrónico en Google® Spreadsheets, al cual sólo tendrán acceso los investigadores. Si no se encuentra el documento firmado, los datos no podrán ser usados.

Posteriormente, se obtendrán los datos de acuerdo a las variables del estudio establecidas. Se pretende realizar el registro de algunas variables como uso de esteroides e inmunosupresión en la visita inicial, 1 mes, 3 meses, 12 meses y visita final con el objetivo de detectar cambios en el abordaje inicial. Para las siguientes variables clínicas de objetivos secundarios: agudeza visual, actividad inflamatoria, estado de córnea, iris bombé, sinequias posteriores, cristalino, glaucoma y tipo, presión intraocular, estado de retina, estado de nervio óptico y excavación de papila; se tomarán los datos de la visita inicial y final.

Los datos serán extraídos de los expedientes y guardados en el programa Google® Spreadsheets para posteriormente ser analizados usando los programas de análisis estadístico R 6.2.1® (2016 The R Foundation) y SPSS® versión 26.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA). La estadística descriptiva se realizará presentando las variables cualitativas como frecuencias y porcentajes y las continuas como media y desviación estándar ( $\pm$ SD) o mediana (rango intercuartil). Se evaluará la normalidad de la distribución de los datos por medio de la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

La asociación entre variables cualitativas será evaluada por medio de la prueba de Chi-cuadrada o la prueba exacta de Fisher, mientras que para variables continuas las pruebas de t de Student o Mann-Whitney. La estimación de los factores de riesgo (odds ratio, OR) será realizada por medio de regresión logística multivariada. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y la regresión de Cox serán usadas para estimar la probabilidad de desarrollar glaucoma de acuerdo al tiempo de seguimiento. Finalmente, el modelo predictivo de AUROC (área bajo la curva) será empleado para calcular los valores predictivo positivo y negativo de cada uno de los factores de riesgo identificados.

## Capítulo I

### The Impact of Central Foveal Thickness and Integrity of The Outer Retinal Layers in The Visual Outcome of Uveitic Macular Edema

**Authors:** Carlos Alvarez-Guzman<sup>1</sup>, Andres Bustamante-Arias<sup>1</sup>, Maria F. Colorado-Zavala<sup>1</sup> and Alejandro Rodriguez-Garcia<sup>1,2</sup>

#### *Abstract*

**Background:** To analyze the relationship between the central foveal thickness (CFT) and the integrity of the ellipsoid portion of inner segments (EPIS) and interdigitating zone (IZ) retinal layers in the visual outcome of uveitic macular edema (UME).

**Methods:** Prospective, observational, and cross-sectional study of eyes with UME. Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) macular morphological pattern, CFT, and integrity of the outer retinal layers were analyzed. We arranged the data by EPIS or IZ integrity and contrasted it with student t-test (quantitative variables) and Fisher exact test or  $\chi^2$  distribution (categorical variables) to evaluate visual impairment and retinal measures. Receiver operator curve (ROC) estimation and logistic regression (probit) assessed if the sample's variance could be associated with IZ or EPIS integrity.

**Results:** We included 145 SD-OCT macular scans from 45 patients at different stages of UME. Cystoid macular edema (CME) increased the risk of severe ( $P \leq 0.0162$ ) and moderate visual loss ( $P \leq 0.0032$ ). The highest CFT values occurred in patients with moderate ( $478.11 \pm 167.62 \mu\text{m}$ ) and severe ( $449.4 \pm 224.86 \mu\text{m}$ ) visual loss. Of all morphological patterns of macular edema, only CME showed a statistically significant relationship with severe visual impairment (44.92%,  $p = 0.0035$ , OR 4.29 [1.62–11.4]). Likewise, an increased probability of severe visual loss correlated negatively with both, IZ (37.93%,  $P \leq 0.001$ , OR 10.02) and EPIS (38.98%,  $P \leq 0.001$ , OR 13.1) disruption. A CFT  $> 337 \mu\text{m}$  showed a higher probability of IZ (AUROC = 0.7341, SEN 77.59%, ESP 65.52) and EPIS (AUROC = 0.7489, SEN 76.37%, ESP 65.12%) loss of integrity. Moreover, when BCVA reached 0.44 LogMAR ( $\leq 20/50$  Snellen eq.), it was more likely to have IZ (AUROC = 0.8706, ESP 88.51%, SEN 77.59%) and EPIS (AUROC = 0.8898, ESP 88.3%, SEN 76.27) disruption.

**Conclusions:** Significantly increased CFT has a higher probability for EPIS and IZ disruption, which significantly increases the risk for irreversible visual loss in eyes with UME. Evaluating these layers' integrity by optical coherence tomography helps predict the visual outcome and make the right therapeutic decisions.

*Trial registration* The study was registered on April 13, 2020, at the Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey Research Committee (License No. COFEPRIS 20 CI 19 039 002), project registration No. P000338-CAVICaREMU-CI-CR002, and the Ethics Committee (License No. CONBIOETICA 19 CEI 011-2016-10-17), project registration No. P000338-CAVICaREMU-CEIC-CR002

**Keywords:** Uveitis, Macular edema, Cystoid macular edema, Diffuse macular edema, Subretinal fluid, SD-OCT, Central foveal thickness, EPIS, interdigitation zone, Visual loss

## ***Background***

Uveitis encompasses a diverse group of ocular inflammatory disorders, leading to potential sight-threatening complications such as cataracts, glaucoma, and macular edema, the latter being the most common cause of visual impairment in up to 41% of patients [1].

Uveitic macular edema (UME) is more commonly found in chronic disorders where vitreous inflammation occurs, particularly in intermediate uveitis (25–70%), panuveitis (35%), and posterior uveitis (20%) [2]. The anatomical subtypes of macular edema include diffuse macular edema (DME), cystoid macular edema (CME), serous retinal detachment (SRD) or subretinal fluid (SRF), and vitreoretinal interface abnormalities [3–5]. Although epiretinal membrane (ERM) and vitreomacular traction (VMT) are not caused by fluid accumulation, their contribution to the pathogenesis of macular thickening has granted their consideration as part of the UME clinical spectrum by some authors [6]. According to the vast majority of studies, CME is the most frequent type causing both legal blindness (29%) and visual impairment (41%) [1]. On the other hand, the increase in retinal thickness affects visual acuity and is considered an important contributor to UME's visual loss [4, 6, 7]. However, there is a need for more objective ways to correlate the degree of visual loss with the macular microstructural changes to make the right therapeutic decisions and better judge these patients' visual prognosis. Macular spectral-domain ocular coherence tomography (SD-OCT) provides qualitative and quantitative data to confirm, classify the morphology, measure the thickness, and monitor the treatment response [3, 7]. One of many advantages of SD-OCT is that it provides rapid acquisition of noninvasive high-resolution images of all retinal layers. Four hyper-reflective lines are identified in the outer retina by SD-OCT, the external limiting membrane (ELM), the inner and outer photoreceptor segments junction (IS/OS), also known as the ellipsoid portion of inner segments (EPIS/ Ellipsoid zone), the cone outer segment tips (COST) or interdigitating zone (IZ), and the retinal pigment epithelium (RPE) [2]. The morphologic analysis of the integrity or disruption of these retinal layers as clinical markers for predicting visual outcome has been the subject of previous investigations [4, 6, 7]. The disruption of the IS/OS junction, ELM, and IZ have a deleterious effect on visual function [8–11].

This study aimed to determine the correlation between visual acuity with the morphologic type of macular edema, the increase in central foveal thickness (CFT), and the integrity or disruption of the outer retinal layers (EPIS and IZ) in eyes at different stages of UME from different etiologies. Also, to analyze how these macular SD-OCT quantitative and morphologic parameters may serve as visual loss predictors.

## ***Methods***

We designed a prospective, observational, and cross-sectional study in patients diagnosed with uveitis of different etiologies seen at our clinic. Informed consent was obtained from every patient in whom an SD-OCT macular analysis was required to analyze/confirm the presence of macular edema or monitor its therapeutic response/resolution. The study was

approved by the Ethics and Research Committees of our institution following the Declaration of Helsinki's tenets. Inclusion criteria comprised patients  $\geq 18$  years with macular edema secondary to diverse uveitis forms who voluntarily agreed to participate in the study. Exclusion criteria consisted of patients unwilling to participate in the study, eyes with end-stage maculopathy including atrophic scarring, choroidal neovascularization, the concurrence of other causes of macular edema like diabetic retinopathy, previous retinal vascular occlusive disease, and poor-quality SD-OCT scans (weak signal SSI  $\leq 45$ ). Patients with any comorbidity affecting vision, such as amblyopia, irregular astigmatism, corneal opacity, significant cataract ( $\geq 2$ +LOCS III grade), posterior capsule opacification, vitreous haze, optic nerve atrophy, advanced glaucoma, and macular hole, or scarring.

Routine assessment for all eyes included standardized Snellen best-corrected visual acuity (BCVA), tonometry, biomicroscopy, and indirect fundus examination. Macular SD-OCT (RTVue-100, Optovue Inc., Fremont, CA, USA) analysis was performed by the same examiner (SIS). MM5 macular maps were performed to every eye for quantitative CFT measurements. This map covers a  $5 \times 5$  mm-grid area; in the central 3-mm area, the scans are spaced 0.25 mm apart, and in the 3-mm to 5-mm-region, the scans are spaced 0.5 mm apart. The Crossline SD-OCT scan maps were obtained for morphologic features (edema subtype and outer retinal layers integrity).

According to the inflammation site, uveitis was classified following the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) criteria [12]. The study eyes were divided according to loss of vision or not, where "visual loss" was defined as a BCVA  $\leq 20/30$ . This cut-off value was set to 20/30 to increase the correlation sensitivity of EPIS and/or IZ outer retinal layer disruption. Furthermore, the degree of visual impairment was categorized into four groups: no visual loss (20/20–20/25), mild (20/30–20/50), moderate (20/60–20/100), and severe visual loss ( $\geq 20/200$ ). The Snellen BCVA fraction was converted to the logarithm of minimal-angle resolution (logMAR) units for the statistical analyses.

Macular edema was defined as a central foveal thickness (CFT)  $> 260 \mu\text{m}$  in the MM5 scan map, supported by indirect ophthalmoscopy showing absence of the foveal reflex, macular elevation, and cysts formation or by a late macular hyperfluorescence, or dye pooling with a "petaloid pattern" during fluorescein angiography. The morphologic patterns of UME include diffuse and cystoid macular edema and subretinal fluid accumulation, as described by previous studies [4, 7]. DME was defined as a spongy appearance accompanied by small low-reflective areas of the retinal layers with increased macular thickness; CME was clearly defined as low-reflective intraretinal spaces (cysts) separated by thin high-reflective septa. SRF consists of the neuro-sensorial retina separation from the retinal pigment epithelium (RPE), seen as a well-defined low-reflective space [2]. The SD-OCT crossline scan maps were used to evaluate the macular edema subtypes and the integrity or disruption of the outer retinal layers. These retinal layers, which are vulnerable to different macular disorders, may serve as hallmarks for the photoreceptors' integrity. The EPIS and IZ appear as two parallel hyperreflective lines localized between the external limiting membrane and the RPE. Disruption was defined as a discontinuity of the hyperreflective bands corresponding to EPIS or IZ layers within the crossline scan map of 500 microns. RPE atrophy was also analyzed in all scans and was considered whenever there



was a loss of the correspondent hyperreflective band, or a choroidal hyper transmission phenomenon was observed.

SD-OCT macular scans were taken at different stages of UME. For example, one patient contributed with several SD-OCT scans taken during the uveitis clinical course. So, we could perceive the behavior of UME's quantitative and morphologic features and their impact on visual acuity outcome during CFT and outer retinal layers integrity changes.

The data were captured in Excel spreadsheets (Windows version-2017, Microsoft Corp.) and analyzed using R-Statistics version 3.6.2 for Windows (GNU-Free Software Foundation. Boston, MA. USA). Descriptive statistics for quantitative variables were calculated as a central tendency (average), dispersion (standard deviation), and frequencies for categorical variables. To evaluate the main objectives of the study, we arranged the data by IZ or EPIS integrity. We contrasted them with the student t-test (quantitative variables) and Fisher exact test, or  $\chi^2$  distribution (categorical variables) for visual impairment and retinal measures. Furthermore, we performed a receiver operator curve (ROC) estimation and logistic regression (probit) to evaluate if the sample's variance could be associated with IZ or EPIS integrity.

## ***Results***

The study evaluated 145 SD-OCT macular scans from 45 patients with UME. Of these, 28 (62.22%) were women, and 17 (37.78%) men with a mean age of 42.61 (SD±17.66) years. Regarding uveitis features, 70.34% of the patients had bilateral uveitis. Anterior (35.17%) and intermediate (28.28%) uveitis were the most common forms, with pars planitis being the most frequent cause (**Table 1**).

**Table 1** Clinical features and etiology of eyes with uveitic macular edema

Classification criteria of uveitis	No. eyes (n = 145)	Percentage
Anatomic classification		
Anterior	51	35.17
Intermediate	41	28.28
Panuveitis	28	19.31
Posterior	25	17.24
Laterality		
Unilateral	43	29.66
Bilateral	102	70.34
Ocular inflammatory activity		
Active	68	46.90
Controlled	77	53.10
Etiology		
Pars planitis	41	28.28
Vogt-Koyanagi-Harada disease	27	18.62
Idiopathic anterior uveitis	18	12.41
HLA-B27-associated anterior uveitis	17	11.72
Retinal Vasculitis	15	10.34
Multifocal choroiditis	6	4.14
Juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis	5	3.45
Others <sup>a</sup>	16	11.04

<sup>a</sup> Others: acute zonal occult outer retinopathy, idiopathic chronic anterior uveitis, granulomatosis with polyangiitis, punctate inner choroidopathy

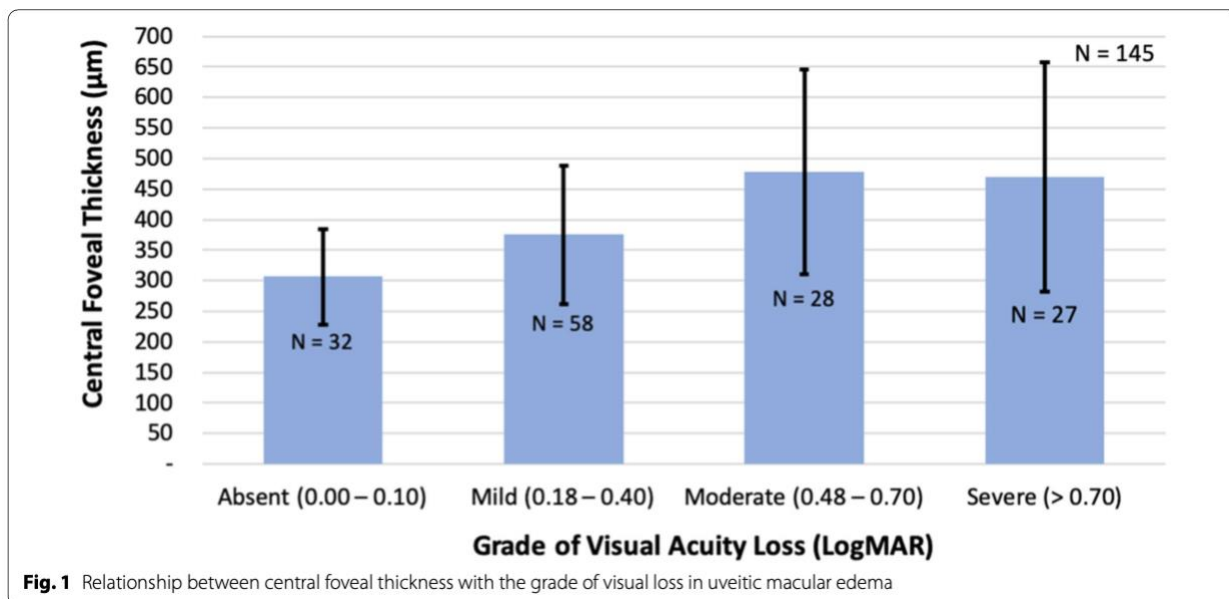
The prevailing morphologic macular edema patterns were CME (51.03%), DME (40.70%), and SRF (8.52%). No eyes with ERM were included in the study (**Table 2**). The mean CFT and BCVA for each morphologic sub-type of UME analyzed are also shown in Table 2. The CME group showed the lowest BCVA ( $0.63 \pm 0.41$  LogMAR, 20/80 Snellen eq.) with a mean CFT of  $460.32 \pm 143.96$   $\mu$ m. Up to 77.93% of eyes experienced visual loss, considering a BCVA  $\geq 0.18$  LogMAR ( $\leq 20/30$  Snellen eq.) as the threshold. Concerning the degree of visual loss, a total of 32 (22.07%) eyes showed no visual loss (LogMAR range, 0.00–0.10), while the remaining 113 (77.93%) eyes had some degree of visual loss (LogMAR range,  $\geq 0.18$ ): 40.0% of eyes had a mild visual loss, 19.31% moderate, and 18.62% severe visual loss. The mean CFT of all eyes was  $397.53 \pm 149.35$   $\mu$ m. The highest CFT values were observed in patients with moderate ( $478.11 \pm 167.62$   $\mu$ m) and severe ( $469.85 \pm 187.43$   $\mu$ m) visual loss, while eyes with no visual loss displayed a lower CFT ( $306.81 \pm 78.04$   $\mu$ m) (**Fig. 1**).

**Table 2** Distribution of macular edema subtype and outer retinal layer status according to the anatomical site of inflammation and their relationship with central foveal thickness and best-corrected visual acuity

Type of uveitis	CME (N = 74)	DME (N = 59)	SRF (N = 12)	Status of EPIS		Status of IZ	
				Integrity (N = 86)	Disruption (N = 59)	Integrity (N = 87)	Disruption (N = 58)
Anterior	28 (37.84%)	23 (38.98%)	0 (0.0%)	28 (32.56%)	23 (38.98%)	27 (31.03%)	24 (41.38%)
Intermediate	22 (29.73%)	19 (32.20%)	0 (0.0%)	20 (23.26%)	21 (35.59%)	20 (22.99%)	21 (36.20%)
Posterior	15 (20.27%)	7 (11.86%)	3 (25.0%)	21 (24.42%)	4 (6.78%)	21 (24.14%)	4 (6.90%)
Panuveitis	9 (12.16%)	10 (16.96%)	9 (75.0%)	17 (19.76%)	11 (18.64%)	19 (21.84%)	9 (15.52%)
Mean CFT (mm)	460.3 ± 143.9	296.7 ± 61.4	505.8 ± 201.9	349.7 ± 125.3	467.2 ± 155.1 <sup>a</sup>	352.5 ± 127.7	465 ± 155.0 <sup>a</sup>
Mean BCVA (Snellen eq.)	0.63 ± 0.41 (20/80)	0.24 ± 0.33 (20/30)	0.52 ± 0.39 (20/60)	0.24 ± 0.26 (20/30)	0.77 ± 0.40 <sup>a</sup> (20/125)	0.26 ± 0.28 <sup>a</sup> (20/30)	0.76 ± 0.41 <sup>a</sup> (20/125)

CME cystoid macular edema, DME diffuse macular edema, SRF subretinal fluid accumulation, EPIS ellipsoid portion of inner segments, IZ interdigitating zone, CFT central foveal thickness, BCVA best-corrected visual acuity

<sup>a</sup> Statistically significant (p < 0.001, student-t test)



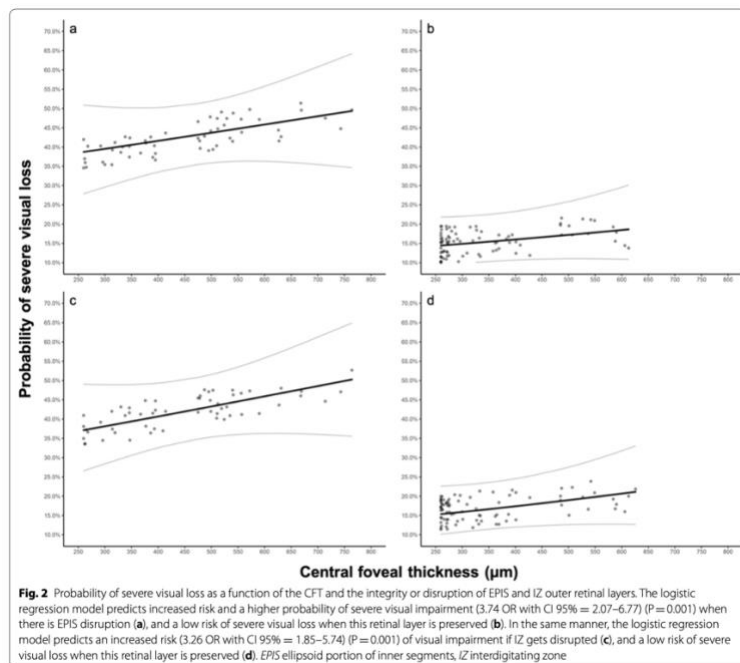
The hypothesis tests showed a statistically significant relationship between CME (44.92%, p=0.0035, OR 4.29 [1.62–11.4]) and severe visual loss, while the other macular edema patterns did not show an increased risk of significant visual impairment.

Likewise, an increased probability of severe visual loss correlated significantly with both, EPIS (38.98%, P≤0.001, OR 13.1) and IZ (37.93%, P≤0.001, OR 10.02) disruption. Also, a higher probability of moderate visual loss correlated significantly with both, EPIS (37.29%, P≤0.001, OR 7.93) and IZ (39.66%, P≤0.001, OR 10.78) disruption.

Regarding the morphologic status of the outer retinal layers in UME, the overall integrity of the photoreceptor layers was found to be similar for both EPIS (59.30%) and IZ (60.00%), and these figures did not differ significantly between all the different subtypes of macular edema (Table 2). The mean CFT was significantly higher in eyes with EPIS (467.2 ± 155.1mm) and IZ (465 ± 155.0mm) disruption compared to their respective intact layer counterparts (p < 0.001). Also, the mean BCVA was significantly lower in eyes with EPIS (0.77

$\pm 0.4$ ) and IZ ( $0.76 \pm 0.41$ ) disruption compared to their intact layer counterpart ( $p < 0.001$ ) (Table 2). Moreover, a total of 135 (93.10%) scans did not show any RPE atrophic changes, including 86 scans with no outer retinal layer disruption. On the other hand, of the 59 eyes with EPIS and/or IZ disruption, only 10 (16.94%) of them with CME showed RPE atrophy. The mean CFT of these eyes was 537.4  $\mu\text{m}$ , and the BCVA was 0.92.

Macular thickness above 317  $\mu\text{m}$  (AUROC=0.663, SEN 81.5%, SPE 46.6%) increased the risk of severe visual impairment. Further analyses of macular thickening by logistic regression showed that as the retinal thickness increases, so does the visual deterioration risk. EPIS (OR 3.74, CI 95% = 2.07–6.77 ( $P \leq 0.001$ )) or IZ layer (OR 3.26, CI 95% = 1.85–5.74) ( $P \leq 0.001$ ) disruption increased the visual loss probability when the variables were added to the logistic regression model (Fig. 2).



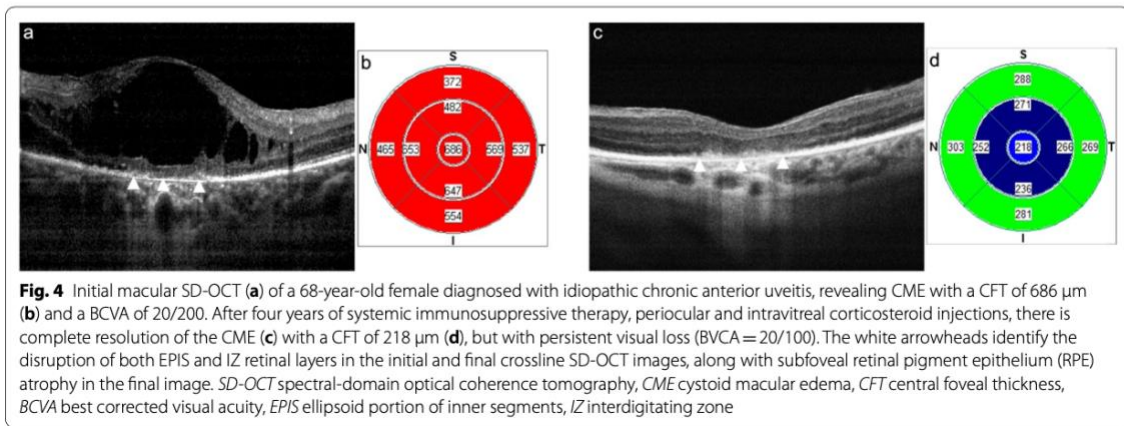
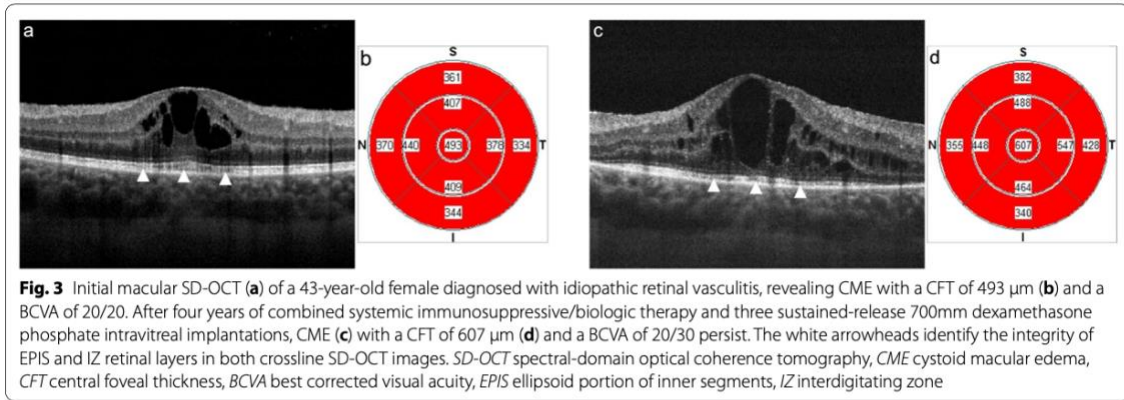
## Discussion

Macular edema is a common visually-impairment complication of different forms of uveitis, including anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype, juvenile idiopathic arthritis, pars planitis, retinal vasculitis, Behcet's disease, among many others [13, 14].

SD-OCT imaging permits a rapid, noncontact meticulous analysis of the macular microstructural changes observed in patients with macular edema. It provides accurate quantitative foveal thickness measurements and detailed morphologic characteristics of the edema and all retinal layers at the macula.

The primary motivation to perform the present study was to try to elucidate the clinical finding of reasonable preserved BCVA in the presence of significant UME characterized by intact EPIS and IZ layers by SD-OCT (Fig. 3). In contrast, other chronic uveitic eyes show poor

or no visual recovery after adequate treatment solving the macular edema (regaining a normal CFT) but with EPIS and/or IZ disruption (**Fig. 4**). Therefore, we decided to analyze by SD-OCT the correlation between BCVA with the morphologic subtypes of edema, the increase in CFT, and the integrity or disruption of the outer retinal layers (EPIS and IZ) in eyes with UME from different etiologies and at different stages of the disease.



The present study population was predominantly composed of women with bilateral intraocular inflammation (Table 1). Our population’s demographic pattern was similar to that previously reported [5, 14, 15].

According to similar studies, we have found a significant correlation between visual loss with CME, the most frequent morphologic type of UME [2, 3, 5, 14, 16–18]. Furthermore, in the present study, CME increased the risk of severe visual impairment by 4-fold (44.92%,  $p=0.0035$ , OR 4.29 [1.62–11.4]), while the other patterns of macular edema did not increase the risk of visual loss. Previous studies agree with our results concerning a lack of correlation between DME and poor BCVA or visual loss [3, 5, 7]. While most studies have found that SRF does not correlate with visual loss or uveitis severity [5–7, 19, 20], others found increased visual loss in eyes with SRF combined with CME or DME [3, 4, 21]. We found SRF in insufficient numbers (8.52%) to throw statistical conclusions regarding its influence on visual loss and recovery.

Regarding the impact that increased macular thickness has on the visual acuity of eyes with UME, we found similar results to previous reports, which showed that the higher the CFT, the worse BCVA [5, 18, 19]. More interestingly, we noticed that the higher the CFT, the better chance to have EPIS and IZ disruption (**Table 2**). In this respect, eyes with a CFT>337mm showed significantly high sensitivity and specificity for layer disruption with a 74.8% EPIS and 73.4% IZ accuracy. The higher probability of outer retinal layer disruption after significant CFT increase has not been reported in the literature. Additionally, an increased risk of moderate and severe visual loss also correlated with EPIS and IZ disruption. Further analyses of macular thickening by logistic regression showed that as the retinal thickness increases, so does the visual deterioration risk. Therefore, differing from previous reports analyzing which parameter, CFT or outer retinal layers integrity, serves as a better prognostic factor for visual outcome, we found that a significantly increased CFT has a higher probability for EPIS and/or IZ disruption, and this, in turn, significantly increased the risk for visual loss in eyes with UME.

Interestingly, an En Face SD-OCT study investigating the structure-function relationship to predict UME's visual outcome found a strong correlation between preserved retinal tissue on baseline OCT and visual outcome after inflammatory CME resolution. This finding implies that the preserved retinal tissue at baseline is a better predictor than macular thickness or volume for future visual potential after CME resolves following therapy. A hypothesis formulated to explain the lack of visual recovery after macular edema resolves suggests that extracellular fluid accumulation within the retina may disrupt neuronal and synaptic function. Hence, significant macular edema with a high CFT value could produce permanent macular tissue damage, including significant axon elongation and disruption of the outer retinal layers, resulting in irreversible visual loss [22].

Several studies first showed that the percentage of EPIS disruption in patients with diabetic macular edema and those with epiretinal membrane formation related to uveitis has a strong correlation with visual loss, concluding that the alteration in the integrity of this layer is a predictive factor for a poor visual outcome [23–25]. Later on, a negative correlation between EPIS (IS/OS) disruption with visual loss was first described in patients with UME, concluding that this outer retinal layer's integrity appeared to be essential for the functional evaluation [5]. On the other hand, a previous SD-OCT analysis performed in eyes with inflammatory macular edema found a correlation between irregularity or loss of IZ (then known as the third highly reflective band by OCT) and poor visual acuity [18]. Additionally, a stronger association of IZ disruption over EPIS with visual loss was also reported in vitrectomized eyes from different etiologies, including uveitis for epiretinal membrane delamination [9].

Regarding the integrity of both EPIS and IZ layers, there is only one study consisting of 52 eyes with UME that found a correlation of EPIS and IZ disruption with poor vision, besides an increase in CFT and/or the presence of CME [6]. This study highlights the IZ integrity as the most critical factor for UME's visual prognosis [6]. In the present study, no significant differences were found in terms of the correlation between BCVA and EPIS or IZ integrity to determine which one is a better predictor for visual loss. Moreover, our findings insinuate that BCVA correlates negatively with the disruption of both EPIS and IZ outer retinal layers in eyes with UME. The disruption of EPIS or IZ increased the visual loss probability when the variables were added to the logistic regression model, suggesting that we may encounter severe visual

impairment at lesser retinal thickness when the aforementioned retinal conditions are present (Fig. 2).

Concerning the potential influence of RPE atrophic changes seen in some eyes with chronic UME on the visual outcome; a careful examination of our cases with no visual recovery despite anatomic resolution of edema revealed that only in 10 scans (16.94%), loss of outer retinal layer integrity was associated with RPE atrophy (Fig. 4.). Furthermore, although the mean CFT of these eyes reached 537.4  $\mu$ m and visual acuity was significantly affected, this infrequent finding on eyes with EPIS/OZ disruption suggests that the RPE atrophy associated with prominent and prolonged CME did not play a determinant role in the final visual outcome on most of these eyes.

### **Conclusions**

In conclusion, few studies have evaluated the relationship between the CFT and the integrity of the outer retinal layers in UME eyes and their association with visual loss. Recognition of such association permits more objective outcome predictors to take a right therapeutic decision and monitor macular edema's evolution in uveitis patients. Therefore, in the routine clinical care of these patients, we regularly perform SD-OCT, and in some cases, fluorescein angiography on them to evaluate both the activity of the disease and the development of posterior segment complications. This study agrees with previous findings that an increased CFT and the CME subtype are associated with visual loss in uveitis patients. More importantly, a higher foveal thickness was associated with EPIS and IZ disruption, which in turn, may produce a significant visual loss.

One limitation of this study was that only eyes with UME detected by SD-OCT were considered for analysis; it would be desirable to study eyes with subclinical UME detected earlier by fluorescein angiography in a longitudinal way to analyze CFT changes and their relationship with alterations in the outer retinal layers integrity and visual outcome.

We have found that CME and substantially increased CFT have a higher probability of EPIS and IZ disruption. However, it may be possible that the rate of EPIS/IZ disruption could be overestimated in eyes with a higher CFT due to OCT transmission artifacts produced by the presence of significant edema that makes EPIS and IZ less identifiable. Nevertheless, such SD-OCT quantitative and morphologic alterations significantly affect the patients' visual outcome.

The importance of conducting a systematic SD-OCT morphologic analysis of UME arises from identifying eyes that fail to improve visual acuity after multiple intravitreal, periocular, or sustained-release corticosteroid injections based only on the observation of frank macular cysts or increased CFT. Under such circumstances, if EPIS or IZ are disrupted, despite a significant reduction of CFT after anti-inflammatory therapy, it is unlikely that visual acuity will improve if we only pursue the reduction of macular thickness. On the other hand, in eyes with increased CFT but with intact photoreceptor layers, anti-inflammatory treatment would be desirable to improve vision and avoid further visual impairment.

### **Abbreviations**

UME: Uveitic macular edema; DME: Diffuse macular edema; CME: Cystoid macular edema; SRD: Serous retinal detachment; SRF: Subretinal fluid; ERM: Epiretinal membrane; VMT: Vitreomacular traction; SD-OCT: Spectral-domain optical coherence tomography; ELM: External limiting membrane; IS/OS: Inner and outer photoreceptor junction; EPIS: Ellipsoid portion of inner segments; COST: Cone outer segment tips; IZ: Interdigitating zone; RPE: Retinal pigment epithelium; BCVA: Best-corrected visual acuity; CFT: Central foveal thickness; MM5: Macular map 5 × 5mm; OR: Odds ratio; AUROC: Area under the receiver operating characteristics.

## **Acknowledgements**

The authors want to thank Salomon Alvarado Ramos for statistical assistance and Susana Imperial Saucedo for her technical support in performing all SD- OCT macular scans.

## **Authors' contributions**

CAG: study design, patients assignment, data collection and analysis, manuscript writing and editing; ABA: study protocol preparation, data collection, statistical analysis, manuscript writing, and revision; MFCZ: study protocol preparation, Ethics and Research Committees submission and revision, data collection, manuscript writing, tables, and figures editing; ARG: original idea, project coordination, study design, patients evaluation and assignment, funds raising, manuscript writing and editing. All authors read and approved the final manuscript.

## **Funding**

Fundacion TecSalud and the Immuneye Foundation, Monterrey, Mexico.

## **Availability of data and materials**

The datasets generated and analyzed during the current study are not publicly available because they contain personal information of patients kept under The Privacy Protection of Data in the hands of a Third-Party National Law (Mexico), but are available from the corresponding author on reasonable request.

## **Declarations**

### **Ethics approval and consent to participate**

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey Research Committee (License No. CONBIOETICA 19 CEI 011-2016-10-17).

### **Consent for publication**

Not applicable.

### **Competing interests**



The authors declare that they have no competing interests.

### Author details

<sup>1</sup>Tecnologico de Monterrey, School of Medicine and Health Sciences, Institute of Ophthalmology and Visual Sciences, Ocular Immunology & Uveitis Service, Monterrey, Mexico. <sup>2</sup> Hospital Zambrano Hellion, TecSalud, Av. Batallon de San Patricio No. 112. Col. Real de San Agustin, San Pedro Garza Garcia, N.L. C.P. 66278, Mexico.

Received: 13 December 2020 Accepted: 19 April 2021

Published online: 27 April 2021

### References

1. Rothova A, Suttorp-van Schulten M, Treffers WF, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:332–6.
2. Iannetti L, Accorinti M, Liverani M, Caggiano C, Abdulaziz R, Pivetti- Pezzi P. Optical coherence tomography for classification and clinical evaluation of macular edema in patients with uveitis. *Ocular Immunol Inflamm*. 2008;16:155–60.
3. Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E, Peponis V, Patelis A, Theodossiadis P, et al. Patterns of macular edema in patients with uveitis: qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004;111:946–53.
4. Grajewski R, Boelke A, Adler W, Meyer S, Caramoy A, Kirchhof B, et al. Spectral-domain optical coherence tomography findings of the macula in 500 consecutive patients with uveitis. *Eye*. 2016;30:1415–23.
5. Iannetti L, Spinucci G, Abbouda A, De Geronimo D, Tortorella P, Accorinti M. Spectral-domain optical coherence tomography in uveitic macular edema: morphological features and prognostic factors. *Ophthalmologica*. 2012;228:13–8.
6. Tortorella P, D’Ambrosio E, Iannetti L, De Marco F, La Cava M. Correlation between visual acuity, inner segment/outer segment junction, and cone outer segment tips line integrity in uveitic macular edema. *BioMed Res Int*. 2015;2015:789.
8. Sivaprasad S, Ikeji F, Xing W, Lightman S. Tomographic assessment of therapeutic response to uveitic macular oedema. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007;35:719–23. Shimozono M, Oishi A, Hata M, Matsuki T, Ito S, Ishida K, et al. The significance of cone outer segment tips as a prognostic factor in epiretinal membrane surgery. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:698–704. e1.
9. Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hirota K, Hirakata A. Correlation between foveal cone outer segment tips line and visual recovery after epiretinal membrane surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:7302–8.
10. Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hiraoka T, Hirakata A. Correlation between length of foveal cone outer segment tips line defect and visual acuity after macular hole closure. *Ophthalmology*. 2012;119:1438–46.

11. Ito S, Miyamoto N, Ishida K, Kurimoto Y. Association between external limiting membrane status and visual acuity in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:228–32.
12. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:509–16.
13. Fardeau C, Champion E, Massamba N, LeHoang P. Uveitic macular edema. *Eye*. 2016;30:1277–92.
14. Taylor SR, Lightman SL, Sugar EA, Jaffe GJ, Freeman WR, Altaweel MM, et al. The impact of macular edema on visual function in intermediate, posterior, and panuveitis. *Ocular Immunol Inflamm*. 2012;20(3):171–81.
15. Yeo TK, Ho SL, Lim WK, Teoh SC. Causes of visual loss associated with uveitis in a singapore tertiary eye center. *Ocular Immunol Inflamm*. 2013;21:264–9.
16. Antcliff 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;107:593–9.
17. Roesel M, Henschel A, Heinz C, Dietzel M, Spital G, Heiligenhaus A. Fundus autofluorescence and spectral domain optical coherence tomography in uveitic macular edema. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:1685.
18. Tran T, De Smet M, Bodaghi B, Fardeau C, Cassoux N, Lehoang P. Uveitic macular oedema: correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:922–7.
19. Rathi N, Kamath SJ, Nayak MK. Correlation between clinical, fluorescein angiography and optical coherence tomography findings in clinically significant macular edema. *J Clin Ophthalmol Res*. 2017;5:11.
20. Ossewaarde–van NJ, Berg EM, Sijssens KM, Rothova A. Subfoveal serous retinal detachment in patients with uveitic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:158–62.
21. Simmons-Rear A, Yeh S, Chan-Kai BT, Lauer AK, Flaxel CJ, Smith JR, et al. Characterization of serous retinal detachments in uveitis patients with optical coherence tomography. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2012;2:191–7.
22. Cohen LM, Goldstein DA, Fawzi AA. Structure-function relationships in uveitic cystoid macular edema: using en face optical coherence tomography to predict vision. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24:274–81.
23. Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RM, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment–outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2010;150:63–7. e1.
24. Oster SF, Mojana F, Brar M, Yuson RM, Cheng L, Freeman WR. Disruption of the photoreceptor inner segment/outer segment layer on spectral domain-optical coherence tomography is a predictor of poor visual acuity in patients with epiretinal membranes. *Retina*. 2010;30:713–8.
25. Nazari H, Dustin L, Heussen FM, Sadda S, Rao NA. Morphometric spectral-domain optical coherence tomography features of epiretinal membrane correlate with visual acuity in patients with uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2012;154:78–86. e1.

## Capítulo II

### Prevalence of Angle Closure Glaucoma in Eyes with Vogt-Koyanagi-Harada Disease.

**Authors:** Carlos Alvarez-Guzman, MD<sup>1,2</sup> (Orcid ID: 0000-0001-7236-950X), Curt Hartleben-Matkin, MD<sup>1</sup> Raul E. Ruiz-Lozano, MD<sup>1</sup> (Orcid ID: 0000-0001-7022-2395), Alejandro Rodriguez-Garcia, MD<sup>2</sup> (Orcid ID: 0000-0002-1419-2109), Carlos F. Navas-Villar, MD<sup>1</sup>, Miguel Pedroza-Seres, MD<sup>1</sup>, Jorge E. Valdez-Garcia MD, PhD<sup>1</sup> (Orcid ID: 0000-0001-8828-720X).

**Authors affiliations:** <sup>1</sup>Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana, IAP, Ciudad de México, México. Chimalpopoca 14. Col. Obrera. CP 06800. Ciudad de México. México.

<sup>2</sup>Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Monterrey, Nuevo León. México. Av. Ignacio Morones Prieto 3000. Col. Los Doctores. CP 64710. Monterrey, Nuevo León, México.

**Correspondence:** Curt Hartleben-Matkin, MD

Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana, IAP, Ciudad de México, México. Chimalpopoca 14. Col. Obrera. CP 06800. Ciudad de México. México.

**Tel:** 55 54 42 17 00

**Email address:** chm2032@yahoo.com.mx

#### *Abstract*

**Background:** This study aims to determine the prevalence, clinical characteristics, and mechanisms of secondary glaucoma in Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease. We performed a retrospective, observational, and longitudinal study in VKH patients seen from 2001 to 2019. Demographic data, disease stage, glaucoma development, visual outcome, and management were analyzed.

**Results:** A total of 305 eyes from 155 VKH patients, including 114 females (74.4%) with a mean age of  $38.8 \pm 12.8$  years were analyzed. The median follow-up time was 22 months (range 7-60 months). Secondary glaucoma developed in 67 (22.0%) eyes, the majority of which had chronic recurrent VKH disease at presentation 43 eyes (62.4 %). Angle closure was the most commonly observed mechanism of glaucoma development in 55 (82.1%) of eyes, as shown by the development of peripheral anterior synechiae in 58 (86.6%) of eyes and posterior synechiae in 51 eyes (76.1%). The combination of pupillary block and posterior synechiae resulted in iris bombé in 17 (25.4%) eyes with glaucoma. Forty-one (61.2%) eyes with glaucoma required an either a laser or surgical procedure to control the intraocular pressure. At the last visit, visual acuity was significantly worse in eyes with glaucoma ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** As evidenced by the development of anterior and posterior synechiae, angle-closure disease is a significant cause of secondary glaucoma in eyes with VKH. Eyes with glaucoma are more likely to present in the chronic recurrent stage of the disease. Most of the eyes with glaucoma required a surgical procedure to control intraocular pressure.

**Keywords:** angle-closure glaucoma, peripheral anterior synechiae, posterior synechiae, secondary glaucoma, Vogt-Koyanagi-Harada disease.

## ***Background***

Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) is an autoimmune disease that affects the skin, auditory system, nervous system (meninges), and eyes [1,2]. VKH is characterized by a sudden onset bilateral granulomatous panuveitis during the acute stage of the disease, accompanied by diffuse choroidal stroma inflammation, and exudative retinal detachment [2,3]. Secondary glaucoma is a common and potentially blinding complication of VKH. The combination of open and closed angle mechanisms in the pathogenesis of glaucoma contributes to the development of ocular hypertension and characteristic optic disc neuropathy [4]. The compromised outflow of the trabecular meshwork by inflammatory cells and steroid-induced ocular hypertension are described as two of the most common open-angle glaucoma mechanisms in VKH eyes [5].

However, there is growing evidence that secondary angle-closure disease, characterized by the development of peripheral anterior and posterior synechiae with secondary iris bombé, plays a major role in the development of glaucoma [6]. Few researchers have addressed angle-closure disease as a significant contributor to glaucoma development in VKH eyes. [4,6-9] This study aims to determine the prevalence, clinical characteristics, and mechanisms of secondary glaucoma in a Mexican-mestizo population of VKH patients.

## ***Methods***

We conducted a retrospective, observational, and longitudinal single-center case series analysis of VKH patients recruited from the Uveitis and Inflammatory Eye Disease Service at Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana, Mexico City, Mexico, between January 2001 and February 2019. Patients included in the study previously read and signed informed consent on using their clinical records data for research purposes. The study was approved by the Institutional Review Board (IRB) and Ethics Committee following the tenets of the Declaration of Helsinki.

All patients included for analysis fulfilled the revised diagnostic criteria for VKH disease and were followed for at least three months [10]. Other forms of uveitis were excluded based on history, laboratory investigation for infectious disease, and clinical examination. The patients' medical records were entirely reviewed, and clinical information was collected from the first and last visit, including demographics, stage of VKH disease at the first visit, best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), slit-lamp biomicroscopic evaluation, lens status, optic nerve assessment, gonioscopy, and medical and surgical management. The mean change in BCVA, IOP, and optic nerve cup-to-disk-ratio was recorded at the first and last visit also. The clinical features were used to categorize the stage of VKH disease. Initial-onset acute phase was defined by the presence of the first episode of bilateral granulomatous uveitis associated with areas of subretinal fluid or serous retinal detachment and optic disc hyperemia and swelling. Patients with recurrent acute anterior uveitis or a distinctive depigmented "sunset glow fundus" with peripheral chorioretinal atrophic scars, loss of retinal pigment epithelium, or subretinal fibrosis were classified as having features of chronic recurrent disease. If no episodes of reactivation of anterior uveitis were documented, patients were classified in the convalescent phase.

Ocular hypertension (OHT) was defined as an IOP elevation of more than 22 mmHg in two consecutive visits at least two weeks apart without characteristic glaucomatous optic disc

neuropathy. Glaucoma was diagnosed when the cup-to-disc ratio was greater than 0.7, there was an asymmetry between the two eyes greater than 0.2, or a nerve fiber layer defect was clinically observed. The iridocorneal angle was classified as closed if more than 180 degrees of posterior trabecular meshwork were not visible at gonioscopy without indentation. The presence of anterior peripheral or posterior synechia of more than 3 clock hours was documented. VKH eyes were divided into with or without glaucoma, and their demographic and clinical characteristics were compared in between.

Data were entered into an Excel spreadsheet (version 365, 2020, Microsoft Corporation, Redmond, WA) and analyzed using IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v.21 (IBM Inc., Armonk, NY, USA). Normality was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Normally distributed variables were described with means and standard deviations, while non-normally distributed variables were described with medians and interquartile ranges (IQR). For the comparative analysis, normally distributed data will be examined with the parametric T-student test. The Mann-Whitney and Wilcoxon tests were used for the non-normally distributed data. The Pearson chi-square test was applied to analyze significance between variables. A p-value <0.05 was considered statistically significant. BCVA was measured with the Snellen chart under standardized conditions, and it was converted into LogMAR acuity for statistical purposes.

## **Results**

A total of 305 eyes from 155 VKH patients, including 114 (74.4%) women and 39 (25.6%) men with a mean age  $38.8 \pm 12.8$  years were analyzed. The median follow-up period was 22 months (range: 7-60). Secondary glaucoma was found in 37 (23.9%) patients with bilateral involvement in 29 (78.4%) of them.

### ***Clinical characteristics of VKH eyes with and without glaucoma***

Of the 305 eyes included, 67 (22%) developed secondary glaucoma during the follow up. We found no difference in age, gender, or follow-up time between groups. OHT developed in 63 (94%) and 62 (26.1%) of the eyes with and without glaucoma, respectively ( $p < 0.001$ ). Four eyes with glaucoma developed hypotony after trabeculectomy. Glaucomatous eyes were more likely to present in the chronic recurrent stage at the initial visit, 43 (64.2%) eyes, compared to only 67 eyes (28.2%) in the eyes without glaucoma the acute uveitic phase was more prevalent in the group without glaucoma, with 122 (51.3%) eyes presenting at this stage of disease.

Anterior chamber signs of prior intraocular inflammation were present in most eyes with glaucoma, where the development of anterior ( $n = 58, 86.6\%$ ) and posterior ( $n = 51, 76.1\%$ ) synechiae was associated with a high prevalence ( $n = 55, 82.1\%$ ) of angle-closure disease compared to only 50 (21%) eyes in the non-glaucoma group ( $p < 0.001$ ). Furthermore, iris bombé configuration was found in 17 (25.4%) vs. 13 (5.5%) eyes with and without glaucoma, respectively. Acute angle-closure presenting as iris bombé was found in 8 (47.1%) of the 17 eyes that developed glaucoma. Interestingly, papillitis at presentation was more prevalent in eyes without glaucoma ( $n=54, 22.7\%$ ) compared to only 3 (4.5%) eyes with glaucoma. Regarding the lens status, cataract development was more common ( $n = 36, 53.7\%$ ) in glaucomatous eyes, and only 9 (13.4%) eyes remained with a clear lens at the last visit (**Table 1**).

<b>Table 1</b> Demographic data and clinical features of Vogt-Koyanagi-Harada eyes with and without glaucoma included in the study							
Variables	Total eyes (n = 305)		Eyes with glaucoma (n = 67)		Eyes without glaucoma (n = 238)		P
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
<b>Gender</b>							0.784
Female	227	74.4	49	73.1	178	74.8	
Male	78	25.6	18	26.9	60	25.2	
<b>Mean age (years)</b>	38.8 ± 12.8		38.7 ± 12.3		38.9 ± 13.1		0.942
<b>Follow-up (months)</b>	22 (7-60)		15 (5-53)		23.5 (7-60)		0.339
<b>Ocular hypertension<sup>a</sup></b>	125	41.0	63	94.0	62	26.1	<0.001
<b>Stage presentation of VKH</b>							<0.001
Acute	146	47.9	24	35.8	122	51.3	
Chronic recurrent	110	36.1	43	64.2	67	28.2	
Convalescent	49	16.1	0	0	49	20.6	
<b>PAS on gonioscopy</b>	123	40.3	58	86.6	65	27.3	<0.001
<b>Posterior synechiae</b>	153	50.2	51	76.1	102	42.9	<0.001
Iris bombé	30	9.8	17	25.4	13	5.5	<0.001
<b>Iridocorneal angle</b>							<0.001
Open <sup>b</sup>	200	65.6	12	17.9	188	79.0	
Closed <sup>c</sup>	105	34.4	55	82.1	50	21.0	
<b>Lens status</b>							<0.001
Clear	145	47.5	9	13.4	136	57.1	
Cataract <sup>d</sup>	115	37.7	36	53.7	79	33.2	
Pseudophakia	38	12.5	19	28.4	19	8.0	
Aphakia	7	2.3	3	4.5	4	1.7	
<b>Papillitis</b>	57	18.7	3	4.5	54	22.7	<0.001

VKH Vogt-Koyanagi-Harada, PAS peripheral anterior synechiae  
<sup>a</sup>Intraocular pressure ≥ 22mm Hg in two or more consecutive visits separated by two weeks.  
<sup>b</sup>Defined as ≤ 180 degrees of iridotrabecular contact.  
<sup>c</sup>Defined as > 180 degrees of iridotrabecular contact.  
<sup>d</sup>Defined as trace or greater posterior subcapsular cataract, or a 1+ or greater cortical or nuclear cataract.

The mean change in IOP, BCVA, and cup-to-disk ratio from the first to last visit was compared between groups. (Table 2). In the glaucoma group, the median BCVA remained stable during the follow-up (1.8 LogMAR). There was, however, a significant change in the median IOP between the first (17 mmHg, IQR 13-32) and last (14mmHg, IQR 10-21) evaluation. As expected, in eyes with secondary glaucoma, the mean cup-to-disk ratio (C/D) had a 0.4 increase from the first (C/D = 0.3, IQR 0.3-0.6) to last visit (C/D = 0.7, IQR 0.5-0.9). However, in the non-glaucoma group, the median IOP and C/D remained unchanged, but there was a 0.3 LogMAR improvement in mean BCVA (p<0.001).

<b>Table 2</b> Main outcomes of Vogt-Koyanagi-Harada eyes with and without glaucoma included in the study							
Variable	Eyes with glaucoma (n = 67)		P	Eyes without glaucoma (n = 238)		P	Comparison between groups (P)
	Initial	Final		Initial	Final		
IOP (mm Hg)	17 (13-32)	14 (10-21)	0.002	13 (12-15)	14 (12-15)	0.683	<0.001
BCVA (LogMAR)	1.8 (0.4 – 2.3)	1.8 (0.7 – 2.8)	0.019	0.5 (0.2 – 1.3)	0.2 (0.0 – 0.6)	<0.001	<0.001
Cup-to-disc ratio	0.3 (0.3 – 0.6)	0.7 (0.5-0.9)	0.001	0.3 (0.3 – 0.3)	0.3 (0.3 – 0.4)	<0.001 <sup>a</sup>	0.024

IOP intraocular pressure, BCVA best corrected visual acuity  
<sup>a</sup>Although statistically significant, such value is not clinically significant

### ***Anti-inflammatory management of VKH disease***

Nearly half of the glaucoma eyes (49.3%) continued to use topical corticosteroids at their last visit, and they were more likely to have been exposed to intravenous methylprednisolone 22 (32.8%). In contrast to the glaucoma group, only 62 (25.6%) of eyes without glaucoma were using topical corticosteroids at the time of the last evaluation and required less intravenous steroid therapy (N = 20, 8.4%). Both groups did not show a difference in the use of intravitreal (p=0.388) or periocular (p=0.968) corticosteroids during their follow-up time. The use of nonsteroidal immunosuppressive drugs during the disease course was not significantly different between groups (p=0.668) (**Table 3**).

Variables	Total eyes (n = 305)		Eyes with glaucoma (n = 67)		Eyes without glaucoma (n = 238)		P
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
<b>Corticosteroids<sup>ab</sup></b>							
Topical <sup>a</sup>	94	30.8	33	49.3	61	25.6	<0.001
Systemic oral (prednisone) <sup>a</sup>	81	26.6	19	28.4	62	26.1	0.706
Systemic IV (methylprednisolone) <sup>c</sup>	42	13.8	22	32.8	20	8.4	<0.001
Intravitreal (triamcinolone injection) <sup>c</sup>	19	6.2	6	9.0	13	5.5	0.388
Periocular (triamcinolone injection) <sup>c</sup>	259	84.9	57	85.1	202	84.9	0.968
<b>Immunosuppressive therapy</b>	212	69.5	48	71.6	164	68.9	0.668
<i>IV</i> intravenous, <i>IOP</i> intraocular pressure							
<sup>a</sup> At last visit.							
<sup>b</sup> At last visit. Numbers include eyes exposed to each approach either alone or in combination with other modalities.							
<sup>c</sup> During follow-up.							

### ***Management of secondary glaucoma***

Topical hypotensive drugs, either alone or in combination with glaucoma surgery, were the mainstay of treatment for OHT. Regarding medical treatment, a significant proportion of eyes (N = 48, 71.6%) required at least three medications to achieve a successful IOP control between 6-18 mmHg (**Table 4**). In 18 (7.6%) eyes without glaucoma, a period of transient OHT related to steroids and inflammatory relapses was detected and treated with either temporary IOP-lowering medication and laser or surgical peripheral iridotomy when necessary.

Forty-one (61.2%) eyes with glaucoma required an IOP-lowering procedure. The most common surgical treatments were Ahmed glaucoma valve implant in 17 eyes (25.4%), surgical iridectomy in 11 (16.4%), and both procedures in 6 eyes (9.0%). Mitomycin-C assisted trabeculectomy was required in 7 (10.4%) eyes. In contrast, only 23 (9.7%) eyes without glaucoma required surgical intervention due to acute IOP elevation caused by iris bombé, with laser peripheral iridotomy performed in 15 (6.3%), selective laser trabeculoplasty in 2 (0.9%), and surgical iridectomy performed in 6 (2.5%) eyes (**Table 4**).

Variables	Total eyes (n = 305)		Eyes with glaucoma (n = 67)		Eyes without glaucoma (n = 238)		P
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
<b>Hypotensive drugs<sup>a</sup></b>	<b>72</b>	<b>23.6</b>	<b>54</b>	<b>80.6</b>	<b>18</b>	<b>7.6</b>	<0.001
1-3	66	91.7	48	71.6	18	7.6	
> 3	6	8.3	6	9.0	0	0	
<b>Laser procedures alone</b>	<b>17</b>	<b>5.6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>17</b>	<b>7.1</b>	<0.001
LPI	15	88.2	0	0	15	88.2	
SLT	2	11.8	0	0	2	11.8	
<b>Surgical procedures</b>	<b>47</b>	<b>15.4</b>	<b>41</b>	<b>61.2</b>	<b>6</b>	<b>2.5</b>	<0.001
SPI	17	36.2	11	26.8	6	100	
Trabeculectomy	7	14.9	7 <sup>d</sup>	17.1	0	0	
AV placement <sup>b</sup>	17	36.2	17 <sup>d</sup>	41.5	0	0	
AV + SPI	6	12.8	6	14.6	0	0	
<b>IOP-lowering procedures<sup>c</sup></b>	<b>64</b>	<b>21.0</b>	<b>41</b>	<b>61.2</b>	<b>23</b>	<b>9.7</b>	<0.001

*LPI* laser peripheral iridotomy *SPI* surgical peripheral iridectomy, *SLT* selective laser trabeculoplasty, *AV* Ahmed valve

<sup>a</sup> At last visit

<sup>b</sup> Ahmed valve (New World Medical, Inc., Rancho Cucamonga, CA)

<sup>c</sup> Includes laser and surgical therapies

<sup>d</sup> Two eyes in each group were also managed with laser peripheral iridotomy

## Discussion

Multiple mechanisms have been implicated in secondary glaucoma development in eyes with VKH disease. According to our findings, the angle-closure disease appears to be a significant contributor in combination with open-angle mechanisms for the development of OHT/glaucoma. We found a significantly higher prevalence of anterior (86.6%) and posterior (76.1%) synechiae in eyes with glaucoma during the follow-up period. Our findings are consistent with recent studies that found posterior and anterior synechiae in 64% of glaucoma eyes in a smaller population (N = 28) of VKH patients. [6] However, earlier studies report a lower prevalence, with only 25% (34/136) of VKH eyes exhibiting this iris complication.[14]

The value of posterior synechiae as a predictor of VKH-related ocular complications, including glaucoma, was reported in a retrospective analysis of 87 VKH patients treated with high-dose systemic corticosteroids. [11] The relatively high prevalence of anterior and posterior synechiae in our population suggests that VKH recurrent episodes of anterior segment inflammation may be a key mechanism in the development of glaucoma. This observation is supported by the fact that 64.2% of the eyes with glaucoma had chronic disease at presentation, probably due to a late diagnosis or inadequate control of inflammation. Our findings emphasize the importance of performing gonioscopy during routine evaluations to detect early signs of angle-closure disease.

The prevalence of glaucoma in our study (n = 67 eyes, 22%) is consistent with previous studies that have reported a rate of glaucoma in VKH eyes ranging from 2.6% to 45%, depending on the year and population studied. [4,8,12-14]. However, compared to other studies, the prevalence of angle-closure glaucoma (82.1%) was higher. In a large series of 448 eyes of 224



VKH patients of India, Pandey et al. reported that angle-closure mechanisms were responsible for glaucoma development in only 29.6% of cases. [4] This finding is similar to one of the first studies of secondary glaucoma in VKH, which found angle-closure, mainly due to pupillary block in 43.7% of the eyes in a Hispanic population. [8] Both studies failed to provide a clear definition of angle-closure disease. Since we defined angle-closure as more than 180 degrees of irido-trabecular contact on gonioscopy, we probably found a higher prevalence of secondary angle closure in our study. Our findings are consistent with Yang et al., who discovered the angle-closure disease in 50.6% of OHT/glaucoma cases in a large study of 695 VKH eyes from China. Among the mechanisms described by these authors were pupillary-block arising from complete iris posterior synechiae (28.9%), extensive peripheral anterior synechiae (10.8%), and acute angle-closure glaucoma at onset (10.9%) [15].

Other inflammatory mechanisms, such as ciliary body swelling and effusion, have been implicated in uveitic glaucoma, in addition to a pupillary block from posterior synechiae, as demonstrated by ultrabiomicroscopic findings. [16,17]. In our study, 8 of the 17 glaucoma-affected eyes had acute angle-closure and an iris bombé configuration, requiring immediate iridectomy. It is likely that besides pupillary block, ciliary body edema with anterior rotation of the ciliary processes resulted in a shallow anterior chamber and acute angle-closure due to poorly controlled inflammation. [16-18] However, in the acute angle-closure, no ultrabiomicroscopy was performed.

At the time of presentation, 35.8% of eyes had acute VKH disease, and 64.2% had chronic recurrent VKH disease ( $p < 0.001$ ). When considering eyes that had angle-closure glaucoma, 69.1% had the chronic VKH disease associated with recurring episodes of anterior segment inflammation. The chronic recurrent form is significantly associated with secondary glaucoma [6,12,14,16,19,20]. Arevalo et al. reported that 58.4% and 20.7% of the eyes that developed glaucoma had the chronic recurrent and acute form of VKH disease, respectively ( $p \leq 0.0001$ ) [12]. Abu El-Asrar et al. also reported a statistically significant association between glaucoma, cataract, or subretinal neovascular formation with the chronic recurrent form of VKH [11].

In our study, baseline IOP was significantly higher in glaucoma eyes ( $p < 0.001$ ). Sixty-three of the eyes (94%) with glaucoma developed OHT, compared to only 26.1% in the non-glaucoma group. In VKH eyes, IOP elevation may result mainly from two mechanisms. First, topical corticosteroid use is a well-known risk factor for IOP elevation. Studies report that 13%-62% of eyes with acute and chronic uveitis of any etiology are steroid-responders. [21-23] During the acute stage of VKH, eyes usually have a low IOP secondary to low aqueous production by the ciliary body, which may protect from OHT development. However, anterior segment inflammation may damage the trabecular meshwork either by accumulation of inflammatory cells, posterior synechiae formation, and/or appositional closure. [5] After the inflammation subsides and aqueous production restores, the damaged angle leads to a compromised aqueous outflow with subsequent IOP elevation. [4]

Regarding treatment for VKH disease, 33 eyes (49.3%) and 61 eyes (25.6%) of glaucoma and non-glaucoma group, respectively, were on topical corticosteroids at the last visit ( $p < 0.001$ ). This difference might be explained by the fact that most eyes in the glaucoma group also have the chronic recurrent form of VKH disease. In such a form, sustained inflammatory control

is harder to achieve [6]. Statistical significance ( $p < 0.001$ ) was also reached in the increased use of intravenous corticosteroids in the glaucoma group (32.8% vs. 8.4%). In our study, 212 eyes (69.5%) from both groups required management with IMT to control intraocular inflammation, with no statistically significant difference between groups. The use of IMT has been widely recognized as effective in improving visual outcomes and reducing complications arising from VKH disease, such as cataracts, glaucoma, and/or subretinal neovascular membranes [11, 24, 25]. Despite the latter, prospective controlled studies are required to determine the role of IMT in glaucoma development in eyes with VKH.

Although most eyes with and without glaucoma (64.2% vs. 96.6%,  $p < 0.001$ ) met our definition of IOP control, most eyes in the glaucoma group required laser and/or surgical management (61.2% vs. 9.7%,  $p < 0.001$ ). Ahmed valve placement was the surgery of choice for glaucoma treatment in 17 eyes (36.2%). Previous evidence supported this finding that both Ahmed valve and trabeculectomy with mitomycin-C achieved adequate IOP control in patients with uveitic glaucoma; however, the cumulative success rate at 1-year favored the Ahmed valve group ( $p = 0.002$ ) [26]. Regarding other tube implants, a study performed by Chow et al. reported no difference in IOP reduction between trabeculectomy, Ahmed, and Baerveldt implant; however, postoperative hypotony was higher in the trabeculectomy group ( $p = 0.027$ ). [27]. In our study, hypotony was reported in 5 (71.4%) of the trabeculectomy eyes, with persistent choroidal detachment resulting in two eyes with no light perception. There were no cases of hypotony identified in the Ahmed valve group.

Limitations of our study include its retrospective design. Also, since many patients were referred and previously managed, data of their initial presentation and the exact moment of glaucoma development could not be obtained. Our clinical service is a tertiary referral center, and the referral bias poses some limitations on the extrapolation of the results. The relatively large sample size provides a more accurate assessment of glaucoma prevalence and mechanisms in a population of Mexican VKH patients over 18 years.

### **Conclusion**

Secondary glaucoma is a common and sight-threatening complication in the eyes with VKH disease. Our findings suggest that angle-closure disease, as evidenced by the high prevalence of peripheral anterior and posterior synechiae, is a common mechanism of IOP elevation and glaucoma development in VKH eyes. The chronic recurrent form of VKH disease is significantly associated with glaucoma. The clinical observations highlight the importance of adequate inflammatory control and early detection of angle-closure disease with gonioscopy as an aid in the prevention of secondary glaucoma in VKH disease

**Competing interests:** The authors report no conflicts of interest nor financial disclosure.

**Funding:** None.

**Authors' contributions:** CAG, MPS, and CHM participated in the study design. CAG and CFNV collected the data. CAG, MPS and MPS participated in the analysis of data. CAG, MPS, CFNV, and MPS participated in the clinical management of the patients enrolled in the study. RERL wrote the main manuscript text and created the tables. ARG and JEGV edited the manuscript. CHM, MPS, ARG, and JEVG supervised the work. All authors read and approved the final manuscript.

**Acknowledgments:** None

### **References**

1. Urzua CA, Herbort C, Jr., Valenzuela RA, Abu El-Asrar AM, Arellanes-Garcia L, Schlaen A et al (2020) Initial-onset acute and chronic recurrent stages are two distinctive courses of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 10:23.
2. Aggarwal K, Agarwal A, Deokar A, Mahajan S, Singh R, Bansal R et al (2017) Distinguishing features of acute Vogt-Koyanagi-Harada disease and acute central serous chorioretinopathy on optical coherence tomography angiography and en face optical coherence tomography imaging. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 7:3.
3. Pappasavvas I, Herbort CP (2021) Vogt-Koyanagi-Harada disease is always bilateral: reports of unilateral cases failed to use choroidal investigations showing subclinical involvement of the fellow eye. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection* 11:1-7.
4. Pandey A, Balekudaru S, Venkatramani DV, George AE, Lingam V, Biswas J (2016) Incidence and Management of Glaucoma in Vogt Koyanagi Harada Disease. *J Glaucoma* 25:674-680.
5. Du L, Kijlstra A, Yang P (2016) Vogt-Koyanagi-Harada disease: Novel insights into pathophysiology, diagnosis and treatment. *Prog Retin Eye Res* 52:84-111.
6. Veerappan M, Fleischman D, Ulrich JN, Stinnett SS, Jaffe GJ, Allingham RR (2017) The Relationship of Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome to Ocular Hypertension and Glaucoma. *Ocul Immunol Inflamm* 25:748-752.
7. Yodmuang T, Rothova A, Kunavisarut P, Pathanapitoon K (2012) Vogt-Koyanagi-Harada disease in Thailand. *Ocul Immunol Inflamm* 20:419-422.
8. Forster DJ, Rao NA, Hill RA, Nguyen QH, Baerveldt G (1993) Incidence and management of glaucoma in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ophthalmology* 100:613-618.
9. Birnbaum FA, Finn AP, Jaffe GJ (2018) Bilateral Retinal Detachments Presenting With Acute Angle Closure. *JAMA Ophthalmol* 136:954-955.
10. Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-Garcia L et al (2001) Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 131:647-652.
11. Abu El-Asrar AM, Al Tamimi M, Hemachandran S, Al-Mezaine HS, Al-Muammar A, Kangave D (2013) Prognostic factors for clinical outcomes in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with high-dose corticosteroids. *Acta Ophthalmol* 91:e486-493.
12. Arevalo JF, Lasave AF, Gupta V, Kozak I, Al Harbi MB, Al Rushood AA et al (2016) Clinical Outcomes of Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease Over 12 Years at a Tertiary Center. *Ocul Immunol Inflamm* 24:521-529.
13. Read RW, Rechodouni A, Butani N, Johnston R, LaBree LD, Smith RE et al (2001) Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 131:599-606.
14. Al-Kharashi AS, Aldibhi H, Al-Fraykh H, Kangave D, Abu El-Asrar AM (2007) Prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol* 27:201-210.
15. Yang P, Wang C, Su G, Pan S, Qin Y, Zhang J et al (2020) Prevalence, risk factors and management of ocular hypertension or glaucoma in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol*.
16. Yang P, Liu X, Zhou H, Guo W, Zhou C, Kijlstra A (2011) Vogt-Koyanagi-Harada disease presenting as acute angle closure glaucoma at onset. *Clin Exp Ophthalmol* 39:639-647.

17. Yao J, Chen Y, Shao T, Ling Z, Wang W, Qian S (2013) Bilateral acute angle closure glaucoma as a presentation of vogt-koyanagi-harada syndrome in four chinese patients: a small case series. *Ocul Immunol Inflamm* 21:286-291.
18. Gohdo T, Tsukahara S (1996) Ultrasound Biomicroscopy of shallow anterior chamber in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 122:112-114.
19. Al Rubaie K, Al Dhahri H, Al Fawaz A, Hemachandran S, Mousa A, Mohamed AG et al (2016) Incidence and Risk Factors for Developing Glaucoma Among Patients with Uveitis in a University-based Tertiary Referral Center in Riyadh, Saudi Arabia. *Ocul Immunol Inflamm* 24:571-578.
20. Ojaimi E, Levy J, Stawell R, Van Heerden A, Godfrey T, Zamir E (2012) Vogt-Koyanagi-Harada disease, diabetes mellitus, and psoriasis in a child. *Ocul Immunol Inflamm* 20:56-58.
21. Sharon Y, Friling R, Luski M, Campoverde BQ, Amer R, Kramer M (2017) Uveitic Glaucoma: Long-term Clinical Outcome and Risk Factors for Progression. *Ocul Immunol Inflamm* 25:740-747.
22. Merayo-Lloves J, Power WJ, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS (1999) Secondary glaucoma in patients with uveitis. *Ophthalmologica* 213:300-304.
23. Shrestha S, Thapa M, Shah DN (2014) Pattern of intraocular pressure fluctuation in uveitic eyes treated with corticosteroids. *Ocul Immunol Inflamm* 22:110-115.
24. Bykhovskaya I, Thorne JE, Kempen JH, Dunn JP, Jabs DA (2005) Vogt-Koyanagi-Harada disease: clinical outcomes. *Am J Ophthalmol* 140:674-678.
25. Paredes I, Ahmed M, Foster CS (2006) Immunomodulatory therapy for Vogt-Koyanagi-Harada patients as first-line therapy. *Ocul Immunol Inflamm* 14:87-90.
26. Bettis DI, Morshedi RG, Chaya C, Goldsmith J, Crandall A, Zabriskie N (2015) Trabeculectomy With Mitomycin C or Ahmed Valve Implantation in Eyes With Uveitic Glaucoma. *J Glaucoma* 24:591-599.
27. Chow A, Burkemper B, Varma R, Rodger DC, Rao N, Richter GM (2018) Comparison of surgical outcomes of trabeculectomy, Ahmed shunt, and Baerveldt shunt in uveitic glaucoma. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 8:9.

## Capítulo III

### Risk Factors for Secondary Glaucoma in Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease

**Authors:** Carlos Alvarez-Guzman, MD<sup>1,2</sup> (Orcid ID: 0000-0001-7236-950X), Curt Hartleben-Matkin, MD<sup>1</sup> Raul E. Ruiz-Lozano, MD<sup>1</sup> (Orcid ID: 0000-0001-7022-2395), Alejandro Rodriguez-Garcia, MD<sup>2</sup> (Orcid ID: 0000-0002-1419-2109), Jorge E. Valdez-Garcia MD, PhD<sup>1</sup> (Orcid ID: 0000-0001-8828-720X).

**Authors affiliations:** <sup>1</sup> Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Monterrey, Nuevo León. México. Av. Ignacio Morones Prieto 3000. Col. Los Doctores. CP 64710. Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>2</sup> Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana, IAP, Ciudad de México, México. Chimalpopoca 14. Col. Obrera. CP 06800. Ciudad de México. México.

**Correspondence:** Alejandro Rodriguez-Garcia, MD<sup>2</sup>

Tecnologico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Monterrey, Nuevo León. México. Av. Ignacio Morones Prieto 3000. Col. Los Doctores. CP 64710. Monterrey, Nuevo León, México.

**Tel:** 88 88 05 51

**Email address:** [immuneye@gmail.com](mailto:immuneye@gmail.com)

#### *Abstract*

**Purpose:** To identify the prevalence and risk factors for secondary glaucoma among patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease (VKH).

**Methods:** A retrospective cohort review of VKH mexican patients was performed to analyze risk factors based on demographic, clinical, and epidemiological variables. Risk estimates were calculated as relative risk (RR) with 95% confidence intervals (95% CI) using Cox regression model.

**Results:** A total of 100 eyes of 50 patients were included with a median follow up of 72 months (IQR 13.7-126.7). The prevalence of glaucoma was 20%. Significant clinical risk factors for glaucoma development were chronic recurrent stage at presentation (RR 2.88, CI 1.11-12.63), more than 2 episodes of recurrent anterior uveitis (RR 8.52, CI 2.02-35.92), angle closure disease (RR 7.08, CI 2.44-20.48), development of iris bombé (RR 5.00, CI 2.10-11.90), and peripapillary atrophy (RR 3.56, CI 1.43-8.85). Exposure to prednisone for more than 24 months (RR 9.33, CI 2.21-39.28) or topical steroid drops for more than 12 months (RR 3.88, CI 1.31-11.46) were associated with an increase in likelihood of glaucoma development.

**Conclusions:** Glaucoma is a frequent complication in patients with VKH often attributed to mixed mechanisms. Chronic disease at presentation, recurrent episodes of anterior uveitis, angle closure disease, iris bombé, and peripapillary atrophy represent clinically significant risk factors for secondary glaucoma development. Reduction of exposure to corticosteroid therapy may lower the risk of glaucoma in VKH patients.

## ***Introduction***

Vogt-Koyanagi-Harada Disease (VKH) is a primary autoimmune choroiditis characterized by a bilateral granulomatous panuveitis associated neurologic (headache, meningismus, tinnitus) and integumentary findings (alopecia, poliosis, vitiligo). Choroidal inflammation manifests as serous retinal detachment, optic disk edema and depigmentation resulting in a sunset glow fundus appearance.<sup>1</sup> In Mexico, where the majority of the population is mestizo, the prevalence of VKH in uveitis clinics is reported to be 2.4%.<sup>2</sup> The clinical presentation can occur in four distinct phases: prodromal, acute uveitis, convalescent and chronic recurrent.<sup>3</sup> Timely anti-inflammatory treatment can improve visual outcomes associated with the development of comorbidities, which are frequently associated with a longer duration of disease and recurrent episodes of inflammation. Band keratopathy, cataract secondary glaucoma posterior synechiae, and subretinal fibrosis are among the most often reported sight-threatening disorders.<sup>4</sup>

Secondary glaucoma is a common and potentially blinding complication in eyes with VKH, with a prevalence ranging from 2.6% to 45%.<sup>5,6</sup> Glaucoma rates vary depending on the period and type of population studied. In a case series from 43 VKH Mexican patients, glaucoma was reported as a complication in 24% of eyes, and most of them (67%) required glaucoma surgery to control intraocular pressure.<sup>7</sup>

Few studies have addressed clinical and treatment risk factors for glaucoma development in VKH eyes. In an Indian population of 448 VKH eyes reported risk factors for glaucoma development included uveal effusion (odds ratio [OR], 9.47) and an increased number of recurrences of inflammation (OR, 1.31).<sup>8</sup> Other reported risk factors for ocular hypertension and glaucoma development in a large Chinese population of 1457 patients with VKH included: worse visual acuity at first (OR, 4.8) and last (OR, 4.2) visits, longer interval between uveitis episode and referral (OR, 3.3), more than three recurrent episodes of inflammation (OR, 4.17), and the development of posterior synechiae (OR, 1.78).<sup>9</sup>

There is convincing evidence that long-term corticosteroid treatment in patients with uveitis is associated with an increased risk of ocular hypertension and glaucoma development. According to a study of uveitic eyes a prednisone dose of more than 7.5mg/day (adjusted hazard ratio [aHR], 1.86), periocular steroids in the last three months (aHR, 2.23), more than eight drops per day of topical corticosteroid (aHR, 2.58), and prior use of fluocinolone implants (aHR, 9.75) were major risk factors for glaucoma development.<sup>10</sup>

The purpose of this study was to determine the prevalence of glaucoma associated with VKH disease and identify clinical and therapeutic risk factors in a cohort of Mexican patients.

## ***Methods***

### ***Design and setting***

We conducted a retrospective cohort study on VKH Mexican-mestizo patients at a tertiary eye-care center. Clinical charts from the Uveitis and Inflammatory Eye Disease Service at Centro Medico Zambrano Hellion in Nuevo León, Mexico, were reviewed between January

2002 and October 2020. The study was previously approved by the Ethics and Research Committees of our institution (License No. P000367-FRGVKH-CEIC-CR002). The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

### ***Study population***

Patients included had a minimum follow-up of 12 months and were diagnosed according to the revised diagnostic criteria.<sup>11</sup> Other forms of uveitis were excluded based on history, laboratory investigation for infectious disease, and clinical examination. Patients were classified into two groups based on the presence of glaucoma at final visit.

Clinical data collected included: age, gender, age at diagnosis, extraocular manifestations symptom onset, and VKH phase at diagnosis. During the first 24 months of follow-up, the use of oral and topical steroids was documented, as well as the total time of exposure. Early immunomodulatory therapy was defined as the use of non-steroidal anti-inflammatory medication within 6 weeks of symptom onset. Glaucoma was defined as a cup-to-disc ratio larger than 0.7, asymmetry between the two eyes larger than 0.2, or the presence of a nerve fiber layer defect on fundus examination

The sample size for an unmatched retrospective cohort design was determined by comparing two independent proportions. With an estimated prevalence of glaucoma of 38%, a power of 80% (1-), a two-sided confidence level of 95%, and an estimated prevalence of glaucoma in 38% of eyes, the computed sample size required was 32 per group.

### ***Statistical analysis***

Statistical analysis was performed using the IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v.21 (IBM Inc., Armonk, NY, USA). We first assessed normality using the Kolmogorov-Smirnov test. The demographic characteristics were summarized using means and standard deviations for normally distributed data, whereas medians and interquartile ranges were used to summarize non-normally distributed data.

For comparisons, normally distributed data were analyzed using the parametric T-student test, whereas non-normally distributed data were analyzed using the Mann-Whitney test. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify risk factors for developing secondary glaucoma in non-glaucomatous eyes. The Kaplan-Meier survival curve was plotted for the time to glaucoma occurrence in VKH eyes without glaucoma at first visit. A p-value <0.05 was considered as statistically significant.

### ***Results***

A total of 50 patients with VKH disease were included and divided in two groups: glaucoma and non-glaucoma cases. Clinical and demographic characteristic are described in **Table 1**. The median age of the population was 35.5 years (IQR 29-46), and mostly of them were women (88%, n=44). The median duration of follow-up was 72 months (IQR 13.7-126.7). Secondary glaucoma was identified in 20 eyes of 10 patients with a prevalence of 20%, with 4 eyes presenting with glaucoma at first visit. During follow up angle closure was found in 10 eyes (71.4%) in the glaucoma group compared to only 14 eyes (18.9%) in the non-glaucoma group.

The time interval between onset of symptoms and first visit was significantly longer in patients with glaucoma (116.5 months, IQR 90-175) than in patients who did not develop glaucoma (1 month, IQR 1-7). Additionally, the glaucoma group had a longer follow-up period (23 months, IQR 1-96). There was a difference in the extraocular findings between groups, where six eyes with glaucoma (30%) developed vitiligo compared to only 8 eyes without glaucoma (10%). The stage of VKH at diagnosis revealed that eyes with glaucoma (n=13, 65%) presented in the chronic recurrent phase compared to the non-glaucoma group (n=14, 17.5%) (p<0.001). In glaucoma-affected eyes, the time required to control inflammation was significantly longer (3 months, IQR 2-3). In contrast, the time to first recurrence after inflammatory control was longer in the glaucoma (18 months, IQR 18-48) compared to eyes without glaucoma as shown in **Table 1**.

**Table 1. Clinical Characteristics of VKH Patients.**

	All Eyes		Non-glaucoma		Glaucoma		p-Value
	Median (IQR) n (%)	n	Median (IQR) n (%)	n	Median (IQR) n (%)	n	
Age at Diagnosis	35.5 (29-46)	50	35 (26.7-45.7)	40	37 (29-54)	10	-
Gender							0.327
Female	44 (88%)		34 (85%)		10 (100%)		
Male	6 (12%)		6 (15%)		0 (0%)		
Follow-up time, months	72 (13.7-126.7)		39 (11-95)		116.5 (90-175)		<b>0.001</b>
Symptom Onset, months	1 (1-22)		1 (1-7)		23 (1-96)		<b>0.009</b>
<b>Extraocular Findings</b>		100		80		20	
Poliosis	8 (8%)		4 (5%)		4 (20%)		0.049
Vitiligo	14 (14%)		8 (10%)		6 (30%)		<b>0.021</b>
Flu-like	35 (35%)		27 (33.8%)		8 (40%)		0.6
Headache	76 (76%)		60 (75%)		16 (80%)		0.64
Tinnitus	60 (60%)		50 (62.5%)		10 (50%)		0.307
<b>VKH Staging at Diagnosis</b>							<b>&lt;0.001</b>
Uveitic	69 (69%)		62 (77.5%)		7 (35%)		
Chronic-recurrent	27 (27%)		14 (17.5%)		13 (65%)		
Convalescent	4 (4%)		4 (5%)		0 (0%)		
Presence of recurrences	59 (60.2%)	98	44 (56.4%)	78	15 (75%)	20	0.13
Time to 1 <sup>st</sup> recurrence (months)	5 (2-10)	67	5 (2-8)	45	18 (8-48)	16	<b>&lt;0.001</b>
Time to control of inflammation (months)	2 (1-3)	90	2 (1-3)	74	3 (2-3)	16	<b>0.026</b>
Active ocular inflammation at last visit	76 (76.8%)	99	20 (25.3%)	79	3 (15%)	20	0.392

At the initial visit, patients with VKH who were in the uveitic or chronic recurrent phase with active intraocular inflammation were treated with oral prednisone (1mg/kg/day) and topical steroids as a standard management protocol. Simultaneously, nonsteroidal immunosuppression was initiated if there were no systemic contraindications or laboratory abnormalities, with azathioprine being the primary choice in all patients. **Table 2** summarizes the anti-inflammatory treatment used during a 24-month interval in eyes with and without glaucoma. As depicted a significant number of eyes (n=15, 83.3%) were using topical steroids after 12 months (p=0.002). There was no difference in the dose of oral prednisone between groups during follow up. This was not the case for months of total steroid exposure. In the glaucoma group, the total time of

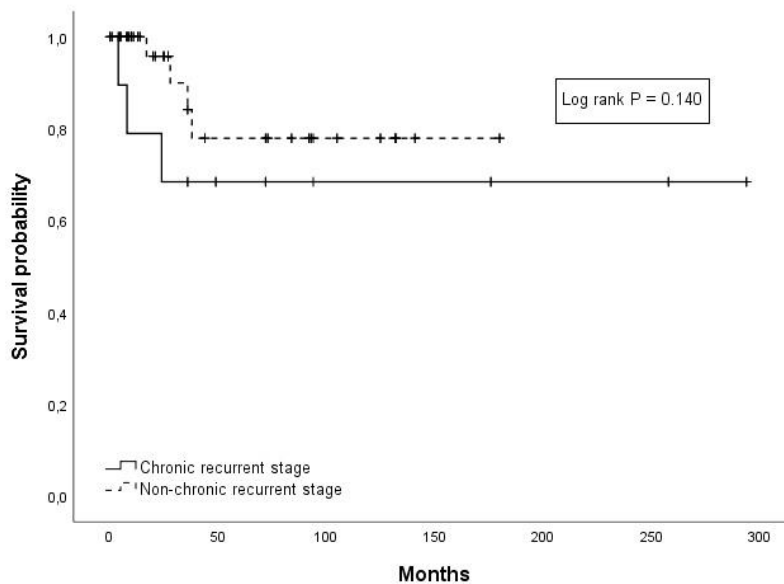


exposure to oral prednisone was 62 months (IQR 39-104) compared to only 11.5 months (IQR 7-26.7) in the non-glaucoma group ( $p<0.001$ ).

**Table 2. Anti-inflammatory Therapy for Eyes with VKH Disease**

<b>Immunomodulatory Therapy</b>					
	<b>Glaucoma</b>	<b>n</b>	<b>Non-Glaucoma</b>	<b>n</b>	<b>P-value</b>
Baseline	20 (100%)	20	74 (92.5%)	80	0.597
6 months	16 (88.9%)	18	64 (89%)	72	0.999
12 months	16 (88.9%)	18	48 (77.4%)	62	0.503
24 months	14 (77.8%)	18	31 (51.6%)	60	0.049
<b>Topical Steroid</b>					
	<b>Glaucoma</b>	<b>n</b>	<b>Non-Glaucoma</b>	<b>n</b>	<b>P-value</b>
Baseline	17 (85%)	20	65 (81.3%)	80	0.696
6 months	15 (83.3%)	18	44 (59.5%)	74	0.058
12 months	15 (83.3%)	18	28 (42.4%)	66	<b>0.002</b>
<b>Oral Prednisone (mg)</b>					
	<b>Glaucoma median (IQR)</b>	<b>n</b>	<b>Non-Glaucoma median (IQR)</b>	<b>n</b>	<b>P-value</b>
Baseline	40 (30-52.5)	18	50 (20-60)	70	0.352
6 months	7.5 (6.8-11.2)	18	10 (5-15)	60	0.563
12 months	8.7 (5.6-13.7)	8	6.2 (5-7.5)	36	0.151
<b>Total Steroid Exposure</b>					
	<b>Glaucoma median (IQR)</b>	<b>n</b>	<b>Non-Glaucoma median (IQR)</b>	<b>n</b>	<b>P-value</b>
Months of Oral Prednisone	62 (39-104)	18	11.5 (7-26.7)	80	<b>&lt;0.001</b>
Months of Topical Steroid	25 (14-54)		8.5 (2.2-24)		<b>0.008</b>

Kaplan-Maier survival analysis was done for the development of glaucoma based on VKH phase at presentation. **Figure 1** shows the cumulative probabilities of developing glaucoma. None of the eyes with acute uveitic phase or convalescence at presentation developed glaucoma in the first and second years, whereas only 22.1% developed glaucoma in the fifth year. On the other hand, the eyes in the chronic recurrent phase at the initial visit developed glaucoma at a rate of 21.1% in the first year and 31.6% in the second year.



The multivariate logistic regression analysis was performed to determine the effect of oral and topical steroids, early immunomodulatory therapy, the stage of VKH disease at diagnosis, and clinical characteristics on the likelihood of developing secondary glaucoma as depicted in **Table 3**. Exposure to topical steroids for more than 12 months or oral prednisone for more than 24 months were major treatment risk factors. However, a reduced risk for glaucoma was not found when early immunomodulatory therapy was started within six weeks of symptom onset (RR 0.40, 95% CI 0.12-1.30, p=0.183)

**Table 3. Risk Factors for Secondary Glaucoma. Multivariate analysis.**

Risk Factor	Glaucoma cases n=16	Controls n=78	Relative Risk (95% CI)	P-value
Oral prednisone >24 months	12 (85.7%)	24 (30.8%)	9.33 (2.21-39.28)	<0.001
Topical steroids >12 months	10 (71.4%)	26 (33.3%)	3.88 (1.31-11.46)	0.007
Anterior Chamber Reaction $\geq$ 2+	11 (78.6%)	37 (47.4%)	3.36 (1.003-11.26)	0.032
$\geq$ 2 recurrences	12 (85.7%)	26 (33.3%)	8.52 (2.02-35.92)	<0.001
Chronic-recurrent stage	6 (42.9%)	13 (16.7%)	2.88 (1.11-12.63)	0.037
Angle Closure	10 (71.4%)	14 (18.9)	7.08 (2.44-20.48)	<0.001
Iris Bombé	6 (42.9%)	6 (7.7%)	5.00 (2.10-11.90)	0.002
Peripapillary Atrophy	6 (42.9%)	10 (12.8%)	3.56 (1.43-8.85)	0.014

### Discussion

The findings of our study suggest that chronic recurrent stage, recurrent episodes of uveitis, angle closure disease, and peripapillary atrophy are all significant risk factors for the development of glaucoma in eyes with VKH. In our cohort of 50 patients, we found a 20% prevalence of glaucoma, which is consistent with previous research.<sup>4,8</sup>

Numerous mechanisms have been implicated in the development of glaucoma in eyes with VKH. Traditionally, open angle mechanisms associated with corticosteroid-induced ocular hypertension and inflammatory trabecular meshwork dysfunction have been considered as the

main causes of glaucoma in VKH.<sup>12</sup> However, the role of angle closure mechanisms have gained considerable interest in uveitic glaucoma.<sup>13</sup> Clinical signs of angle closure disease are development of anterior peripheral synechiae, complete pupillary block associated with posterior synechiae, iris bombé configuration, and ciliary body detachment with rotation of ciliary processes.<sup>9</sup> In our population angle closure was a significant mechanism in the majority of eyes that developed glaucoma (71.4%). This reflects the multifactorial nature of glaucoma in inflammatory diseases where both open and closed angle mechanisms are important. Chronic recurrent episodes of anterior segment inflammation are almost certainly a significant factor in the high prevalence of angle closure. In a retrospective case series of 48 VKH patients of Thailand glaucoma was reported in 29% of eyes. However, no association was found between stage of presentation or treatment modality with glaucoma development. This discrepancy can be explained by the low rate of inflammation recurrence (13%) associated with early corticosteroid tapering.<sup>14</sup>

The optimal management of acute VKH with a corticosteroid and a non-steroidal immunosuppressant in combination is critical for avoiding disease progression to the chronic recurrent phase, which occurs in two-thirds of patients.<sup>15</sup> This can only be possible if timely and adequate treatment is started within three weeks of symptoms onset.<sup>1</sup> In our population the time interval between the onset of symptoms and the first consultation in the glaucoma group was longer (23 months) compared to eyes without glaucoma (1 month). This finding demonstrates glaucoma development is related to chronic disease progression which is more refractory to treatment and requires prolonged anti-inflammatory treatment. The high prevalence of vitiligo in the glaucoma group can be related to the chronic recurrent phase at presentation. It has been reported that Hispanic patients present initially without extraocular changes, but they develop once they evolved into the chronic disease.<sup>16</sup> The survival analysis shows a clear difference between VKH phases, where none of the eyes developed glaucoma in the first and second year of follow up probably related to adequate anti-inflammatory treatment.

Our study findings are consistent with previous reports of severity of anterior chamber reaction (>+2 cells) and more than two recurrences of inflammation as risk factors for glaucoma in VKH.<sup>8,9</sup> Chronic inflammation necessitates prolonged and repeated corticosteroid exposure. In our study, patients with VKH who received oral prednisone for more than 24 months and/or topical steroids for more than 12 months had a ninefold and fourfold increased risk of developing glaucoma during the follow-up period. The correlation of peripapillary atrophy (PPA) as a risk factor for glaucoma in VKH can be related to corticosteroid use. There is evidence that development of PA is dependent on exposure to high doses of systemic corticosteroids.<sup>17</sup> Recognizing that oral prednisone exposure is a modifiable risk factor for the development of glaucoma emphasizes the critical role of immunomodulatory therapy. Even though there was no statistically significant reduction in glaucoma risk associated with early immunomodulatory therapy, caution must be taken in interpretation of the latter finding. There is sufficient evidence over the last decade that a concurrent combination of steroidal and non-steroidal immunosuppression is required to treat acute VKH disease in order to avoid chronic evolution and the complications associated with this stage.<sup>1</sup>

Our study has several limitations due to the retrospective nature of the analysis and clinical data collection bias. We only assessed a limited number of clinical and therapeutic risk factors

which may have overlooked the importance of others. Furthermore, patients were seen at a tertiary referral center, which may have included cases with more severe disease and may not have been representative of the general population. Our findings might to be generalizable to other populations probably related to ethnic and environmental factors that can further influence the response to anti-inflammatory treatment and the development of glaucoma

In conclusion we found that the main risk factors for glaucoma development in our population were chronic recurrent stage at first visit, more than two recurrences of inflammation during follow up, angle closure disease, and prolonged exposure to oral and topical corticosteroids. These findings have important implications for clinical management VKH patients by timely treating active disease, detecting early manifestations of angle closure, and limiting topical and oral steroid exposure with the use of appropriate immunomodulatory therapy. The recognition of glaucoma as a prominent complication of chronic progressive disease could eventually encourage an adequate inflammatory control to prevent a poor visual outcome.



### **References**

1. Herbort CP, Abu El Asrar AM, Takeuchi M, et al. Catching the therapeutic window of opportunity in early initial-onset Vogt–Koyanagi–Harada uveitis can cure the disease. *Int Ophthalmol*. 2019;39(6):1419-1425.
2. Concha del Río LE, Arellanes-García L. Vogt-Koyanagi-Harada disease in the developing world. *Int Ophthalmol Clin*. 2010;50(2):189-199.
3. O’Keefe GAD, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(1):1-25.
4. Read RW, Rechodouni A, Butani N, et al. Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):599-606.
5. Abu El-Asrar AM, Dosari M, Hemachandran S, Gikandi PW, Al-Muammar A. Mycophenolate mofetil combined with systemic corticosteroids prevents progression to chronic recurrent inflammation and development of “sunset glow fundus” in initial-onset acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(1):85-90.
6. Rubsamen PE, Gass JD. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Clinical course, therapy, and long-term visual outcome. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(5):682-687.
7. Arellanes García L, Recillas Gispert C. Síndrome de Vogt Koyanagi Harada. *Rev mex oftalmol*. Published online 1998:59-74.
8. Pandey A, Balekudaru S, Venkatramani DV, George AE, Lingam V, Biswas J. Incidence and Management of Glaucoma in Vogt Koyanagi Harada Disease. *J Glaucoma*. 2016;25(8):674-680.
9. Yang P, Wang C, Su G, et al. Prevalence, risk factors and management of ocular hypertension or glaucoma in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol*. Published online October 3, 2020. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316323
10. Daniel E, Pistilli M, Kothari S, et al. Risk of Ocular Hypertension in Adults with Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology*. 2017;124(8):1196-1208.
11. Read RW, Holland GN, Rao NA, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):647-652.

12. Forster DJ, Rao NA, Hill RA, Nguyen QH, Baerveldt G. Incidence and management of glaucoma in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ophthalmology*. 1993;100(5):613-618.
13. Sng CCA, Barton K. Mechanism and management of angle closure in uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(2):121-127.
14. Yodmuang T, Rothova A, Kunavisarut P, Pathanapitoon K. Vogt-Koyanagi-Harada disease in Thailand. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20(6):419-422.
15. Herbort CP Jr, Tugal-Tutkun I, Khairallah M, Abu El Asrar AM, Pavésio CE, Soheilian M. Vogt-Koyanagi-Harada disease: recurrence rates after initial-onset disease differ according to treatment modality and geographic area. *Int Ophthalmol*. 2020;40(9):2423-2433.
16. Sukavatcharin S, Tsai JH, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada disease in Hispanic patients. *Int Ophthalmol*. 2007;27(2-3):143-148.
17. Jap A, Luu CD, Yeo I, Chee S-P. Correlation between peripapillary atrophy and corticosteroid therapy in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Eye* . 2008;22(2):240-245.

## Artículos Publicados

	Tipo de Publicación	Factor de Impacto de Revista	Evidencia
1	Artículo Original	1.617 Q1	<p style="text-align: right;">International Journal of Retina and Vitreous</p> <p style="text-align: center;">Alvarez-Guzman et al. <i>Int J Retin Vitr</i> (2021) 7:36 https://doi.org/10.1186/s40942-021-00306-8</p> <p style="text-align: center;"><b>ORIGINAL ARTICLE</b> <span style="float: right;">Open Access</span></p> <p style="text-align: center;"><b>The impact of central foveal thickness and integrity of the outer retinal layers in the visual outcome of uveitic macular edema</b></p> <p style="text-align: center;">Carlos Alvarez-Guzman<sup>1</sup>, Andres Bustamante-Arias<sup>1</sup>, Maria F. Colorado-Zavala<sup>1</sup> and Alejandro Rodriguez-Garcia<sup>1,2*</sup></p>
2	Revisión de la Literatura	2.131 Q1	<p style="text-align: center;">SURVEY OF OPHTHALMOLOGY XXX (2021) 1--8</p> <p style="text-align: center;">Available online at <a href="http://www.sciencedirect.com">www.sciencedirect.com</a></p> <p style="text-align: center;"><b>ScienceDirect</b></p> <p style="text-align: center;">journal homepage: <a href="http://www.elsevier.com/locate/survophthal">www.elsevier.com/locate/survophthal</a></p> <p style="text-align: center;"><b>Pigment dispersion syndrome and its implications for glaucoma</b></p> <p style="text-align: center;">Andres Bustamante-Arias, MD, Raul E. Ruiz-Lozano, MD, J. Carlos Alvarez-Guzman, MD, Sara Gonzalez-Godinez, MD, Alejandro Rodriguez-Garcia, MD*</p> <p style="text-align: center;"><small>Tecnologico de Monterrey, School of Medicine and Health Sciences, Institute of Ophthalmology and Visual Sciences, Monterrey, Mexico</small></p>
3	Caso Clínico	0.612 Q3	<p style="text-align: center;"><b>Late-onset spontaneous EX-PRESS shunt dislocation into anterior chamber</b></p> <p style="text-align: right;">Jasbeth Ledesma-Gil,* Carlos Alvarez-Guzman,* Alejandro Navas,* Ike Ahmed* *Institute of Ophthalmology "Conde de Valenciana," Mexico City, Mexico; †University of Toronto, Toronto, Ont.</p> <p style="text-align: right;">Originally received Jan. 10, 2020. Accepted Jul. 9, 2020.</p> <p style="text-align: right;">Correspondence to: Jasbeth Ledesma-Gil, MD; <a href="mailto:jasbeth.ledesma@institutodeoftalmologia.org">jasbeth.ledesma@institutodeoftalmologia.org</a>.</p> <p style="text-align: center;"><i>Can J Ophthalmol</i> Volume 56, Number 2, April 2021</p>
4	Caso Clínico	0.542 Q3	<p style="text-align: center;">1960 <span style="float: right;">INDIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY <span style="float: right;">Volume 68 Issue 9</span></span></p> <p style="text-align: center;"><b>Imaging findings of acute idiopathic maculopathy associated with coxsackievirus infection</b></p> <p style="text-align: right;">Carlos Alvarez-Guzman, Osvaldo Davila-Caruzos, Raul E Ruiz-Lozano</p> <p style="text-align: right;"><b>Key words:</b> Bilateral acute idiopathic maculopathy, Coxsackievirus infection, Fluorangiography, spectral-domain optical coherence tomography</p> <p style="text-align: right;">A 31-year-old Hispanic male presented with a two-week history of metamorphopsias and painless vision loss in the left eye (OS). One month before, he had a flu-like illness with sore throat, fever, and a macular rash over his hands, feet and groin. Physical examination revealed small vesicles in a resolving</p> <p style="text-align: right;"><small>This is an open access journal, and articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as appropriate credit is given and the new creations are licensed under the identical terms.</small></p> <p style="text-align: right;"><small>For reprints contact: <a href="mailto:WOL@journals.lww.com">WOL@journals.lww.com</a>, <a href="mailto:reprints@wol.lww.com">reprints@wol.lww.com</a></small></p> <p style="text-align: right;"><small>Cite this article as: Alvarez-Guzman C, Davila-Caruzos O, Ruiz-Lozano RE. Imaging findings of acute idiopathic maculopathy associated with coxsackievirus infection. <i>Indian J Ophthalmol</i> 2020;68:1960-2.</small></p>

5	Capítulo de Libro	-	<p><b>SAM® Glaucoma • Libro 3. Glaucomas especiales</b> ISBN 978-607-443-XXXX</p> <p>Derechos reservados © 2020 Interistemas, S.A. de C.V.</p> <p>Todos los derechos reservados. Esta publicación está protegida por los derechos de autor. Ninguna parte de la misma puede reproducirse, almacenarse en ningún sistema de recuperación, inventado o por inventarse, ni transmitirse de ninguna forma ni por ningún medio, electrónico o mecánico, incluidas fotocopias, sin autorización escrita del editor.</p> <p>Diseñado y producido por:</p>  <p><b>Interistemas, S.A. de C.V.</b> Avenida 10 de Mayo 18 Colonia de Chapultepec 11900, Ciudad de México Tel. (55) 5523 2572 interistemas@interistemas.com.mx www.interistemas.com.mx</p> <p><b>Dr. Carlos Álvarez Guzmán</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profesor Clínico de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey (Nuevo León, Monterrey, México).</li> <li>• Servicio de Enfermedades Inflammatorias Oculares y Glaucoma, Tecnológico de Monterrey</li> </ul>  <p><b>Glaucoma asociado a inflamación</b></p>
---	-------------------	---	---

## Artículos Enviados a Publicación

1. Risk Factors for Glaucoma Development in Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease
2. Prevalence of Angle Closure Glaucoma in Eyes with Vogt-Koyanagi-Harada Disease.

## Presentaciones en Congresos

Num	Congreso	Ponencias
1	International Ocular Inflammation Society Congress.  Lausanne, Switzerland October 18-21, 2017	-Therapeutic Efficacy and Steroid-Sparing Effect of Azathioprine for the Treatment of Pars Planitis  -Visual Outcome and Photoreceptor Layer Integrity in Uveitic Macular Edema
2	International Ocular Inflammation Society Congress.  Kaohsiung, Taiwan November 13-16, 2019	-Characterization of Glaucoma in Vogt-Koyanagi-Harada Disease  -Secondary Glaucoma in Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis
3	9th World Glaucoma E-Congress  June 30-July 3, 2021	Poster final ID number: P-034 Poster Title: Risk factors for secondary glaucoma in Vogt Koyanagi Harada Disease. Topic: Epidemiology, Quality of life and Health Economics

### 2020

- Profesor de Cátedra de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey. **“Curso de Oftalmología de Pregrado”**. Trimestre enero-marzo, abril-junio 2020.
- Profesor de Adjunto del Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey. **“Curso de Glaucoma”**. Semestre enero-junio 2020.
- Curso de Actualización en las Disciplinas (CADI). Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey. **“Periocular and Intraocular Tumors”** Dr. Miguel N. Burnier McGill University. Enero 13-15.
- Diplomado en Línea de Preparación para el Examen de Residencias de Especialidad Médica (ENARM). Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey. **Bloque de Oftalmología para ENARM**.
- Ponente. Sesión Mensual del Centro Mexicano de Enfermedades Inflammatorias Oculares de la Sociedad Mexicana de Oftalmología. Tema: **“Glaucoma Secundario en Artritis Idiopática Juvenil”** CDMX 21 de enero de 2020.
- Ponente. Sesión Mensual del Centro Mexicano de Enfermedades Inflammatorias Oculares de la Sociedad Mexicana de Oftalmología. Tema: **“Artritis Idiopática Juvenil: trabajando en Equipo”** CDMX 21 enero 2020.



- Ponente. Curso Avanzado de Glaucoma del Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana”. Tema: **“Angio-OCT en Glaucoma”** CDMX 20-22 de febrero de 2020.
- Ponente. Sesión Mensual en línea del Colegio de Oftalmología de Baja California. Avalado por el Consejo Mexicano de Oftalmología. Tema: **“Los 5 mandamientos para uso de Esteroides Tópicos Oculares”** Tijuana, BC 21 de abril de 2020.
- Ponente. Sesión Mensual en línea del Centro Mexicano de Enfermedades Inflammatorias Oculares de la Sociedad Mexicana de Oftalmología. Tema: **“Uveítis de Etiología Desconocida”** CDMX 28 de abril de 2020.
- Ponente. Sesión Mensual en línea del Colegio Mexicano de Glaucoma de la Sociedad Mexicana de Oftalmología. Tema: **“Lineamientos Diagnósticos y Terapéuticos en Enfermedad por Cierre Angular”** CDMX. 28 de abril de 2020.
- Ponente. Sesión Académica del Colegio de Oftalmología de Nuevo León. Tema: **“Casos Selectos en Glaucoma: Glaucoma en Uveítis de Fuchs”**. Monterrey, NL. 27 de mayo de 2020.
- Ponente del **Módulo de Glaucoma Uveítico**. Curso de Residentes de Alta Especialidad Instituto Nacional de Rehabilitación. CDMX. 15 de julio de 2020.
- Sinodal en el **Examen de Certificación del Consejo Mexicano de Oftalmología**. Monterrey, NL. 8 de agosto de 2020.
- Ponente. Jornadas Académicas de la Sociedad Mexicana de Oftalmología: Centro Mexicano de Enfermedades Inflammatorias Oculares. **“Microbioma en Enfermedades Inflammatorias Oculares”**. Monterrey, NL. 1 de septiembre de 2020.
- Ponente en 7º Curso Internacional Avances e Innovación en Oftalmología 2020. **“Glaucoma de Ángulo Cerrado”**. Monterrey, NL. 18 de septiembre de 2020.
- Ponente 7º Curso Internacional Avances e Innovación en Oftalmología 2020. **“La Importancia de la Tolerabilidad en el Tratamiento de Glaucoma”**. Laboratorios Théa. Monterrey, NL. 18 de septiembre de 2020.
- Ponente **“Cómo cuidar nuestra imagen ante el paciente en la práctica oftalmológica en tiempos de COVID-19”**. Laboratorios Théa. Monterrey, NL. 23 de septiembre de 2020.
- Ponente. Sesión Mensual en línea del Colegio Oftalmológico de San Luis Potosí. Tema: **“La Importancia del Cuidado de la Superficie Ocular en el Tratamiento del Glaucoma”** 22 de octubre de 2020.
- Ponente. XIII Curso Internacional del Colegio Mexicano de Glaucoma. Tema: **“Efecto de la Terapia de Glaucoma en la Superficie Ocular”** CDMX. 24 de noviembre de 2020.

## 2021

- Ponente en 8º Curso Internacional Avances e Innovación en Oftalmología 2021. **“Importancia de la Etiología en Uveítis Hipertensivas”**. Monterrey, NL. 24 de marzo de 2021.
- Ponente. Sesión Mensual en línea del Colegio de Oftalmología de Zacatecas Tema: **“Los 5 mandamientos de los esteroides tópicos oculares”** 26 de marzo de 2021.
- Participante. **Webinar de Liderazgo Médico**. Children’s Hospital of Philadelphia, Open Medical Institute. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey. 12-13 de abril 2021

- Ponente **“Taller de Investigación para Residentes: Medidas de Tendencia Central y Variabilidad”**. Laboratorios Théa. Monterrey, NL. 26 de mayo de 2021.
- Ponente en VI Curso Bienal de Actualización de la Sociedad Mexicana de Oftalmología 2021. Módulo Uveítis. **Tema: Iris bombé, ¿siempre es quirúrgico?** Guadalajara, Jal. 25-27 de junio 2021.
- Ponente en VI Curso Bienal de Actualización de la Sociedad Mexicana de Oftalmología 2021. Módulo Industria-Laboratorios Théa. Tema: **Inflamación en Glaucoma: más allá de la superficie ocular**. Guadalajara, Jal. 25-27 junio 2021.
- Ponente. XIV Curso Internacional del Colegio Mexicano de Glaucoma. Tema: **“Esteroides Tópicos y Glaucoma”** Acapulco, Gro. 28-31 de julio 2021.
- Coordinador. XIV Curso Internacional del Colegio Mexicano de Glaucoma. Tema: **“Casos Clínicos Complicados”** Acapulco, Gro. 28-31 de julio 2021.

# Curriculum Vitae

## Dr. José Carlos Álvarez Guzmán

Maguay 220. Col Antigua. Monterrey, NL. C.P. 64765  
Teléfono: +52 (81) 83 87 77 54 Móvil: +52 1 811 050 6975  
Correo: [carlosalvarez@tec.mx](mailto:carlosalvarez@tec.mx) Edad 35  
Fecha de nacimiento: 6 de abril 1983, Ciudad de México.

### Perfil

---

Médico Cirujano Oftalmólogo con Alta Especialidad en Enfermedades Inflamatorias Oculares y Glaucoma enfocado en la Docencia e Investigación Clínica.

### Experiencia Profesional

---

#### Doctorado en Ciencias Clínicas (DCL)

Agosto 2017 -Junio 2021

Tecnológico de Monterrey. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

Línea de Investigación: "Biomarcadores Clínicos de Complicaciones Oculares en Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada"

#### Alta Especialidad en Glaucoma

Febrero 2018 – Febrero de 2019

Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana" IAP. **Miembro del Colegio Mexicano de Glaucoma desde julio 2019.**

#### Profesor de Posgrado

Enero 2016 a la fecha

Profesor del Programa Multicéntrico de Residencias Médicas del Tecnológico de Monterrey en la materia de Uveítis e Inmunología Ocular.

#### Profesor de Cátedra de Pregrado

Agosto 2015 a la fecha

Profesor de Cátedra de Oftalmología de Pregrado de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.

#### Profesor Clínico

Enero 2015 a la fecha

Práctica de medicina privada en Hospital Zambrano Hellion

#### Alta Especialidad en Uveítis e Inmunología Ocular

Marzo 2013 – Julio 2014

Tecnológico de Monterrey. Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales. Hospital Zambrano Hellion. Tutor: Dr. Alejandro Rodríguez García.

Miembro del *Centro Mexicano de Enfermedades Inflamatorias Oculares* desde septiembre 2016.

#### Especialista en Oftalmología

Marzo 2009 – Febrero 2013

Programa Multicéntrico de Residencias Médicas de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey. *Jefe de residentes*. Cédula de especialidad **8093020**. Certificado por Consejo Mexicano de Oftalmología **3250**.

**Publicaciones**

---

- Alvarez-Guzman C, Bustamante-Arias A, Colorado-Zavala MF, Rodriguez-Garcia A. The impact of central foveal thickness and integrity of the outer retinal layers in the visual outcome of uveitic macular edema. *Int J Retina Vitreous*. **2021**;7(1):36
- Bustamante-Arias A, Ruiz-Lozano RE, Carlos Alvarez-Guzman J, Gonzalez-Godinez S, Rodriguez-Garcia A. Pigment dispersion syndrome and its implications for glaucoma. *Surv Ophthalmol*. Published online January 12, **2021**. doi:10.1016/j.survophthal.2021.01.002
- Ledesma-Gil J, Alvarez-Guzman C, Navas A, Ahmed I. Late-onset spontaneous EX-PRESS shunt dislocation into anterior chamber. *Can J Ophthalmol*. **2021**;56(2):e58-e59.
- Alvarez-Guzman C, Davila-Cavazos O, Ruiz-Lozano RE. Imaging findings of acute idiopathic maculopathy associated with coxsackievirus infection. *Indian J Ophthalmol*. **2020**;68(9):1960-1962.
- Rodríguez-García A, González-González LA, Álvarez-Guzmán C. Trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation for refractory glaucoma after high-risk penetrating keratoplasty. *Int Ophthalmol*. **2016**;36(3):373-383.
- Álvarez-Guzmán C, Gonzalez-Gonzalez LA, Rodríguez-García A. Queratitis en "archipiélago" asociada a herpes zóster oftálmico. Reporte de un caso. *Rev Mex Oftalmol*; **2013**;87(2):131-136
- Álvarez-Guzmán C, González-Gonzalez LA, Rodríguez-García A. Eficacia del ganciclovir tópico como alternativa terapéutica de la queratitis epitelial herpética. Ensayo clínico aleatorio. *Rev Mex Oftalmol*; **2014**;88(3):104-112
- Álvarez-Guzmán C, González L, Rodríguez-García A. Esclerouveítis granulomatosa bilateral como manifestación inicial de lepra. *Rev Mex Oftalmol*; **2010**;84(3):186-190
- Álvarez-Guzmán C, González L, Rodríguez-García A. Queratólisis en pénfigo vulgar. Presentación de un caso. *Rev Mex Oftalmol*; **2010**;84(1):61-64
- Murra-Lascurain M, Álvarez-Guzmán C, Rodríguez-García A. Factores Pronósticos de Gravedad de la Queratoconjuntivitis Sicca en Pacientes con Síndrome de Sjögren. *Rev Mex Oftalmol*; **2010**;84(4):209-217.

## Actividades Académicas y Congresos Nacionales

---

2020

- Profesor de Cátedra de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey. **"Curso de Oftalmología de Pregrado"**. Trimestre enero-marzo, abril-junio 2020.
- Profesor de Adjunto del Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey. **"Curso de Glaucoma"**. Semestre enero-junio 2020.
- Curso de Actualización en las Disciplinas (CADI). Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey. **"Periocular and Intraocular Tumors"** Dr. Miguel N. Burnier McGill University. Enero 13-15.
- Diplomado en Línea de Preparación para el Examen de Residencias de Especialidad Médica (ENARM). Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey. **Bloque de Oftalmología para ENARM.**
- Ponente. Sesión Mensual del Centro Mexicano de Enfermedades Inflamatorias Oculares de la Sociedad Mexicana de Oftalmología. Tema: **"Glaucoma Secundario en Artritis Idiopática Juvenil"** CDMX 21 de enero de 2020.
- Ponente. Sesión Mensual del Centro Mexicano de Enfermedades Inflamatorias Oculares de la Sociedad Mexicana de Oftalmología. Tema: **"Artritis Idiopática Juvenil: trabajando en Equipo"** CDMX 21 enero 2020.
- Ponente. Curso Avanzado de Glaucoma del Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana". Tema: **"Angio-OCT en Glaucoma"** CDMX 20-22 de febrero de 2020.
- Ponente. Sesión Mensual en línea del Colegio de Oftalmología de Baja California. Avalado por el Consejo Mexicano de Oftalmología. Tema: **"Los 5 mandamientos para uso de Esteroides Tópicos Oculares"** Tijuana, BC 21 de abril de 2020.
- Ponente. Sesión Mensual en línea del Centro Mexicano de Enfermedades Inflamatorias Oculares de la Sociedad Mexicana de Oftalmología. Tema: **"Uveítis de Etiología Desconocida"** CDMX 28 de abril de 2020.
- Ponente. Sesión Mensual en línea del Colegio Mexicano de Glaucoma de la Sociedad Mexicana de Oftalmología. Tema: **"Lineamientos Diagnósticos y Terapéuticos en Enfermedad por Cierre Angular"** CDMX. 28 de abril de 2020.
- Ponente. Sesión Académica del Colegio de Oftalmología de Nuevo León. Tema: **"Casos Selectos en Glaucoma: Glaucoma en Uveítis de Fuchs"**. Monterrey, NL. 27 de mayo de 2020.
- Ponente del **Módulo de Glaucoma Uveítico**. Curso de Residentes de Alta Especialidad Instituto Nacional de Rehabilitación. CDMX. 15 de julio de 2020.
- Sinodal en el **Examen de Certificación del Consejo Mexicano de Oftalmología**. Monterrey, NL. 8 de agosto de 2020.
- Ponente. Jornadas Académicas de la Sociedad Mexicana de Oftalmología: Centro Mexicano de Enfermedades Inflamatorias Oculares. **"Microbioma en Enfermedades Inflamatorias Oculares"**. Monterrey, NL. 1 de septiembre de 2020.
- Ponente en 7º Curso Internacional Avances e Innovación en Oftalmología 2020. **"Glaucoma de Ángulo Cerrado"**. Monterrey, NL. 18 de septiembre de 2020.
- Ponente 7º Curso Internacional Avances e Innovación en Oftalmología 2020. **"La Importancia de la Tolerabilidad en el Tratamiento de Glaucoma"**. Laboratorios Théa. Monterrey, NL. 18 de septiembre de 2020.

- Ponente **"Cómo cuidar nuestra imagen ante el paciente en la práctica oftalmológica en tiempos de COVID-19"**. Laboratorios Théa. Monterrey, NL. 23 de septiembre de 2020.
- Ponente. Sesión Mensual en línea del Colegio Oftalmológico de San Luis Potosí. Tema: **"La Importancia del Cuidado de la Superficie Ocular en el Tratamiento del Glaucoma"** 22 de octubre de 2020.
- Ponente. XIII Curso Internacional del Colegio Mexicano de Glaucoma. Tema: **"Efecto de la Terapia de Glaucoma en la Superficie Ocular"** CDMX. 24 de noviembre de 2020.

## 2021

- Ponente en 8º Curso Internacional Avances e Innovación en Oftalmología 2021. **"Importancia de la Etiología en Uveítis Hipertensivas"**. Monterrey, NL. 24 de marzo de 2021.
- Ponente. Sesión Mensual en línea del Colegio de Oftalmología de Zacatecas Tema: **"Los 5 mandamientos de los esteroides tópicos oculares"** 26 de marzo de 2021.
- Participante. **Webinar de Liderazgo Médico**. Children's Hospital of Philadelphia, Open Medical Institute. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey. 12-13 de abril 2021
- Ponente **"Taller de Investigación para Residentes: Medidas de Tendencia Central y Variabilidad"**. Laboratorios Théa. Monterrey, NL. 26 de mayo de 2021.
- Ponente en VI Curso Bienal de Actualización de la Sociedad Mexicana de Oftalmología 2021. Módulo Uveítis. Tema: **Iris bombé, ¿siempre es quirúrgico?** Guadalajara, Jal. 25-27 de junio 2021.
- Ponente en VI Curso Bienal de Actualización de la Sociedad Mexicana de Oftalmología 2021. Módulo Industria-Laboratorios Théa. Tema: **Inflamación en Glaucoma: más allá de la superficie ocular**. Guadalajara, Jal. 25-27 junio 2021.
- Ponente. XIV Curso Internacional del Colegio Mexicano de Glaucoma. Tema: **"Esteroides Tópicos y Glaucoma"** Acapulco, Gro. 28-31 de julio 2021.
- Coordinador. XIV Curso Internacional del Colegio Mexicano de Glaucoma. Tema: **"Casos Clínicos Complicados"** Acapulco, Gro. 28-31 de julio 2021.

Año	Congreso	Actividad
2017	Curso Bienal del Centro Mexicano de Enfermedades Inflamatorias Oculares, A.C. <i>Sept 22-23 Ciudad de México</i>	<b>Profesor</b> Ponencia: <i>Coksackie</i> : Maculopatía Aguda Idiopática Ponencia: Utilidad del OCT en uveítis
2017	X Curso Internacional del Colegio Mexicano de Glaucoma <i>Agosto 3-5 Ciudad de México</i>	Participante
2017	Summit de Reumatología Laboratorios Abbvie. St. Luke Escuela de Medicina <i>Ciudad de México, 12-13 mayo</i>	Participante
2017	Curso de Dirección de Programas Educativos de Posgrado en Salud <i>Monterrey, NL 26-28 Julio</i>	Participante
2017	Curso Internacional de Avances e Innovación en Oftalmología. <i>Monterrey, NL Marzo 9-11.</i>	Participante

2016	American Academy of Ophthalmology Meeting <i>Chicago, October 14-18</i>	Uveitis Subspecialty Day AAO 2016 Credits
2016	Centro Mexicano de Enfermedades Inflamatorias Oculares, A.C. <i>Ciudad de México, Septiembre 22</i>	Ponente: Integridad de las Capas Externas de la Retina en Edema Macular Uveítico
2016	Curso Internacional de Avances e Innovación en Oftalmología. <i>Monterrey, NL Abril 21-23.</i>	Participante
2016	World Ophthalmology Congress of The International Council of Ophthalmology <i>Guadalajara. Feb 5-9</i>	<b>Speaker</b> Indications and Therapeutic Goals for Immunosuppression in Ocular Inflammatory Diseases
2014	Centro Mexicano de Enfermedades Inflamatorias Oculares, A.C.	Ponente: Metotrexate en enfermedades inflamatorias oculares.
2014	XXII Congreso Mexicano de Oftalmología <i>Cancún 14-18 Agosto</i>	Participante
2013	VIII Curso Bienal de Actualización en Oftalmología Pediátrica. <i>Cancún 2013.</i>	<b>Profesor</b> Ponencia: "Novedades en el tratamiento de Pars Planitis"
2012	Rotación en Área Clínica del IOBA (Instituto de Oftalmobiología Aplicada) de la Universidad de Valladolid <i>Valladolid, España Octubre 1-Noviembre 30</i>	<b>Rotación Clínica</b> Uveítis y Clínica de Ojo Seco <i>Tutor: Dra. Margarita Calonge Cano</i>
2012	XXXI Congreso Mexicano de Oftalmología. <i>Guadalajara</i>	1. <i>Trabajo libre:</i> Eficacia del ganciclovir tópico como tratamiento de la queratitis epitelial herpética. Ensayo clínico aleatorio. 2. <i>Curso transcongreso:</i> Diagnóstico molecular en infecciones oculares 3. <i>Póster:</i> Queratitis en archipiélago. 4. <i>Póster:</i> Papiledema como presentación inicial de neurinoma del acústico.
	XVIII Curso Internacional de Córnea y Cirugía Refractiva. Sociedad Panamericana de Córnea. <i>Cancún, 9-11 agosto</i>	1. <i>Póster:</i> Manifestaciones corneales de lepra tratada en pacientes de Nuevo León. 2. <i>Póster:</i> Queratoconjuntivitis actínica en población chiapaneca. <i>Ganador 3er lugar.</i>
2010	Curso Teórico-Práctico de "PCR en tiempo real" Instituto de Neurobiología, UNAM <i>Juriquilla, Qro. 30 agosto al 1 septiembre</i>	Participante
2010	XXX Congreso Mexicano de Oftalmología. <i>Veracruz 5-9 junio</i>	<i>Póster:</i> Queratólisis en pénfigo vulgar.

2009	XXXIX Congreso Mexicano de Oftalmología. <i>Monterrey N.L. 8-12 agosto</i>	Participante
2009	Coloquio Catarata y Segmento Anterior <i>Monterrey N.L. 24-25 abril</i>	Participante

□

### Ponencias en Congresos Internacionales

Año	Congreso	Tema
2017	14 <sup>th</sup> Congress of the International Ocular Inflammation Society (IOIS) <i>Lausanne, Suiza, Octubre 18-21</i>	<b>Speaker</b> 1. "Visual Outcome and Photoreceptor Layer Integrity in Uveitic Macular Edema" 2. "Therapeutic Efficacy and Steroid-Sparing Effect of Azathioprine in Pars Planitis"
2015	13 <sup>th</sup> Congress of the International Ocular Inflammation Society (IOIS) <i>San Francisco, CA, USA. September 25-27</i>	<b>Participant</b>
2014	12 <sup>th</sup> International Ocular Inflammation Society Congress. <i>27a Reunión Nacional de Uveítis 2014. Sociedad Española de Uveítis e Inflamación Intraocular (GEDU). Grupo Español Multicéntrico de Uveítis (GEMU) Valencia, España</i>	<b>Speaker</b> Necrotizing scleritis unresponsive to classic immunotherapy.
2012	25a Reunión Nacional de Uveítis 2012. Sociedad Española de Uveítis e Inflamación Intraocular (GEDU). Grupo Español Multicéntrico de Uveítis (GEMU) Valencia, España	<b>Speaker</b> Use of Infliximab for Recurrent Episodes of Peripheral Ulcerative Keratitis in Rheumatoid Arthritis.
2011	24a Reunión Nacional de Uveítis 2011. Sociedad Española de Uveítis e Inflamación Intraocular (GEDU). Grupo Español Multicéntrico de Uveítis (GEMU) Valencia, España, 24-25 febrero 2012	<b>Speaker</b> Optic Disk Edema and Macular Serous Retinal Detachment as an Early Sign of Bartonella henselae Systemic Infection.
2010	23a Reunión Nacional de Uveítis Sociedad Española de Uveítis e Inflamación Intraocular (GEDU).	<b>Speaker</b> Esclerouveítis como manifestación inicial de lepra.



Grupo Español Multicéntrico de  
Uveítis (GEMU)  
Valencia, España 26-27 febrero  
2010

## **Membresías y privilegios en hospitales**

---

1. American Academy of Ophthalmology. Miembro desde 2009. No 894403.
2. International Society of Refractive Surgery (ISRS). Miembro desde 2011.
3. Cuerpo médico del Hospital San José Tec de Monterrey y Hospital Zambrano Hellion

## **Actividades de investigación y certificaciones**

---

**2019**

### **Certificado en Buena Práctica Clínica**

Escuela Nacional de Medicina del Tecnológico de Monterrey  
TransCelerate Biopharma INC

**2015**

### **Certificado en Buena Práctica Clínica**

Escuela Nacional de Medicina del Tecnológico de Monterrey  
TransCelerate Biopharma INC

**2013**

### **Curso de Investigación Clínica**

Escuela Nacional de Medicina del Tecnológico de Monterrey  
Oct 5-Nov 23  
Folio CIE-13-26396

**2013-2015**

### **Co-investigador** en el protocolo:

Phase III study **EYEGUARD™-A** (A RandomizEd, Double-masked, Placebo-controlled Study for the SafetY and Efficacy of **GevokizUmAb** in the TRreatment of Active Non-infectious IntermeDiate, Posterior, or Pan-Uveitis).

Sponsors: ~~Xoma~~ a USA company (Berkeley, CA) founded in 1981, specialized in monoclonal antibody discovery and development and Sevier (Suresnes, France, founded in 1954, leading independent French Pharmaceutical Company).

**2011**

### **Clinical Research Training Course**

Baylor College of Medicine y ~~Tecnológico~~ de Monterrey.  
Folio CIE-13-26396

### **Diplomado en Investigación Clínica y Buenas Prácticas Científicas**

*Tecnológico de Monterrey.*  
Folio CIE-11-24798

## Idiomas

Idioma	Acreditación	Universidad
Inglés 95%	TOEFL iBT Score 101, equivalente a 607.	Educational Testing Service
	Teacher's English Course	Instituto Anglo Mexicano
	First Certificate in English completed with A grade.	University of Cambridge
	English Proficiency Examination. Michigan.	Universidad Iberoamericana
	Oxford Examination in English as a Foreign Language: passed and certified.	University of Oxford
	Preliminary English Test (PET): passed with merit and certified.	University of Cambridge
	English Language Examination for Secondary Schools (ELESS).	Universidad Iberoamericana
Francés 80%	Diploma de unidades A1, A2 y A3 de Estudios de Lengua Francesa (DELF)	Alianza Francesa

## Referencias

1. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, 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(3):509-516.
2. Acharya NR, Tham VM, Esterberg E. Incidence and prevalence of uveitis: results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:1405–12.
3. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology.* 2004;111(3):491-500; discussion 500.
4. Tomkins-Netzer O, Talat L, Bar A, et al. Long-term clinical outcome and causes of vision loss in patients with uveitis. *Ophthalmology.* 2014;121(12):2387-2392.
5. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(4):332-336.
6. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, et al. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology.* 2018;125(5):757-773.
7. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(9):1159-1162.
8. Siddique SS, Suelves AM, Baheti U, Foster CS. Glaucoma and uveitis. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(1):1-10.
9. Iannetti L, Spinucci G, Abbouda A, De Geronimo D, Tortorella P, Accorinti M. Spectral-domain optical coherence tomography in uveitic macular edema: morphological features and prognostic factors. *Ophthalmologica.* 2012;228(1):13-18.
10. Sivaprasad S, Ikeji F, Xing W, Lightman S. Tomographic assessment of therapeutic response to uveitic macular oedema. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2007;35(8):719-723.

11. Iannetti L, Accorinti M, Liverani M, Caggiano C, Abdulaziz R, Pivetti-Pezzi P. Optical coherence tomography for classification and clinical evaluation of macular edema in patients with uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16(4):155-160.
12. Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E, et al. Patterns of macular edema in patients with uveitis: qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004;111(5):946-953.
13. Grajewski RS, Boelke AC, Adler W, et al. Spectral-domain optical coherence tomography findings of the macula in 500 consecutive patients with uveitis. *EYE*. 2016;30(11):1415-1423.
14. Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hirota K, Hirakata A. Correlation between foveal cone outer segment tips line and visual recovery after epiretinal membrane surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(12):7302-7308.
15. Read RW, Holland GN, Rao NA, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):647-652.
16. Kuo IC, Rechdouni A, Rao NA, Johnston RH, Margolis TP, Cunningham ET Jr. Subretinal fibrosis in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmology*. 2000;107(9):1721-1728.
17. Beniz J, Forster DJ, Lean JS, Smith RE, Rao NA. Variations in clinical features of the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Retina*. 1991;11(3):275-280.
18. Biswas J, Narain S, Das D, Ganesh SK. Pattern of uveitis in a referral uveitis clinic in India. *Int Ophthalmol*. 1996;20(4):223-228.
19. Islam SMM, Tabbara KF. Causes of uveitis at The Eye Center in Saudi Arabia: a retrospective review. *Ophthalmic Epidemiol*. 2002;9(4):239-249.
20. Goto H, Mochizuki M, Yamaki K, Kotake S, Usui M, Ohno S. Epidemiological survey of intraocular inflammation in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2007;51(1):41-44.
21. Concha del Río LE, Arellanes-García L. Vogt-Koyanagi-Harada disease in the developing world. *Int Ophthalmol Clin*. 2010;50(2):189-199.
22. Lai TYY, Chan RPS, Chan CKM, Lam DSC. Effects of the duration of initial oral corticosteroid treatment on the recurrence of inflammation in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Eye*. 2009;23(3):543-548.
23. Baltatzis S, Tufail F, Yu EN, Vredeveld CM, Foster CS. Mycophenolate mofetil as an immunomodulatory agent in the treatment of chronic ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*. 2003;110(5):1061-1065.
24. Bykhovskaya I, Thorne JE, Kempen JH, Dunn JP, Jabs DA. Vogt-Koyanagi-Harada disease: clinical outcomes. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):674-678.
25. Jap A, Luu CD, Yeo I, Chee S-P. Correlation between peripapillary atrophy and corticosteroid therapy in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Eye*. 2008;22(2):240-245.
26. Andreoli CM, Foster CS. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2006;46(2):111-122.
27. Arevalo JF, Lasave AF, Gupta V, et al. Clinical Outcomes of Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease Over 12 Years at a Tertiary Center. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(5):521-529.
28. Read RW, Rechodouni A, Butani N, et al. Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):599-606.

29. Panek WC, Holland GN, Lee DA, Christensen RE. Glaucoma in patients with uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1990;74(4):223-227.
30. Herbert HM, Viswanathan A, Jackson H, Lightman SL. Risk factors for elevated intraocular pressure in uveitis. *J Glaucoma*. 2004;13(2):96-99.
31. Neri P, Azuara-Blanco A, Forrester JV. Incidence of glaucoma in patients with uveitis. *J Glaucoma*. 2004;13(6):461-465.
32. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine*. 2001;80(4):263-270.
33. Al-Ani HH, Sims JL, Tomkins-Netzer O, Lightman S, Niederer RL. Vision loss in anterior uveitis. *Br J Ophthalmol*. Published online April 3, 2020. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-315551
34. Sijssens KM, Rothova A, Berendschot TTJM, de Boer JH. Ocular hypertension and secondary glaucoma in children with uveitis. *Ophthalmology*. 2006;113(5):853-9.e2.
35. de Boer J, Wulffraat N, Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(7):879-884.
36. Heinz C, Koch JM, Zurek-Imhoff B, Heiligenhaus A. Prevalence of uveitic secondary glaucoma and success of nonsurgical treatment in adults and children in a tertiary referral center. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17(4):243-248.
37. Mondkar SV, Biswas J, Ganesh SK. Analysis of 87 cases with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44(3):296-301.
38. Forster DJ, Rao NA, Hill RA, Nguyen QH, Baerveldt G. Incidence and management of glaucoma in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ophthalmology*. 1993;100(5):613-618.
39. Arellanes García L, Recillas Gispert C. Síndrome de Vogt Koyanagi Harada. *Rev mex oftalmol*. 1998;1998:59-74.
40. Abu El-Asrar AM, Hemachandran S, Al-Mezaine HS, Kangave D, Al-Muammar AM. The outcomes of mycophenolate mofetil therapy combined with systemic corticosteroids in acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(8):e603-8.
41. Pandey A, Balekudaru S, Venkatramani DV, George AE, Lingam V, Biswas J. Incidence and Management of Glaucoma in Vogt Koyanagi Harada Disease. *J Glaucoma*. 2016;25(8):674-680.
42. Concha-del Río LE, Gómez L, Arellanes-García L. Corticoterapia vs. corticoterapia con inmunosupresores en el tratamiento de la fase aguda del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2018;93(5):225-230.