

**CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS ENDOTELIALES Y DEL GROSOR CENTRAL DE
LA CÓRNEA EN UVEÍTIS ANTERIOR: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y
METAANÁLISIS**

PAULA TATIANA MUÑOZ VARGAS

CARLOS HUMBERTO CIFUENTES GONZÁLEZ

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD CES

FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, JUNIO 2023

**CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS ENDOTELIALES Y DEL GROSOR CENTRAL DE
LA CÓRNEA EN UVEÍTIS ANTERIOR: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y
METAANÁLISIS**

**Quantitative changes in corneal endothelium and central corneal thickness in anterior
chamber inflammation: a systematic review and metaanalysis.**

**Trabajo de investigación para optar al título de
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

Presentado por

Paula Tatiana Muñoz Vargas

Carlos Humberto Cifuentes González

Tutor metodológico

Gilma Norela Hernández

Tutor temático

Alejandra de la Torre

Coautores:

Germán Mejía-Salgado

Gabriela Florez-Esparza

Rebeca Panquetin-Jimenez

Miguel Ángel Castro-Monreal

Naomi Medina-Galindo

Luz Elena Concha-del-Río

**ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

BOGOTÁ, JUNIO 2023

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

AGRADECIMIENTOS:

Grupales

Queremos expresar nuestro profundo agradecimiento a la doctora Alejandra de la Torre por su invaluable guía y mentoría a lo largo de nuestro proceso de aprendizaje, desde nuestros días de pregrado. Fue ella quien nos inculcó el amor por la investigación y nos motivó a seguir por este camino. Su consejo y orientación fue fundamental en la decisión de ingresar a la maestría. Además, nos gustaría agradecer sinceramente a German Alberto Mejía Salgado por su constante apoyo, disposición y colaboración a lo largo de todo el proceso de desarrollo de este trabajo. Su ayuda ha sido fundamental para alcanzar nuestros objetivos.

Por último, extendemos nuestro agradecimiento a la doctora Gilma Hernández por su valiosa orientación y apoyo como tutora metodológica en este estudio. Su disposición y apoyo incondicional en cada etapa de este proyecto han sido de gran importancia.

Estamos realmente agradecidos con cada uno de ellos por su contribución y respaldo en nuestro camino académico y profesional.

Personales

Carlos: A mi querida familia y tío José, les agradezco infinitamente por su constante apoyo emocional y su fe en mí. Su presencia y palabras de aliento han sido un verdadero motor para seguir adelante. Y a la familia Bryant Triana, les agradezco por abrirme las puertas de su hogar, apoyarme incondicionalmente y brindarme su cálida hospitalidad.

Tatiana: Agradezco de corazón a Dios y a mi familia, especialmente a mis padres, quienes han sido incondicionales durante todo este proceso. Quiero expresar mi profundo agradecimiento a la Dra. Catalina Correa por sus valiosos consejos y palabras de aliento. También quiero agradecer a mis compañeros de trabajo y amigos que me han acompañado y brindado su apoyo incondicional en este camino, en especial a Daniela Saiz, Paula Arbeláez y Valentina Navas, quienes han estado a mi lado en los momentos más difíciles.

Por último, dedico este logro a mis abuelos, quienes son un pilar fundamental en mi vida. A ellos les debo la familia y los valores que tengo hoy en día. Este éxito es en su honor y con profunda gratitud hacia ellos.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	11
ABSTRACT	13
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	15
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
1.2 JUSTIFICACIÓN	16
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
MARCO TEÓRICO	18
2.1 UVEÍTIS	18
2.2 CÓRNEA Y ENDOTELIO CORNEAL	19
2.2.1 FISIOLÓGÍA Y ANATOMÍA DEL ENDOTELIO CORNEAL	19
2.3 MICROSCOPIA ESPECULAR	19
2.3.1 ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA MORFOLOGÍA ENDOTELIAL	20
2.3.2 ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LA MORFOLOGÍA ENDOTELIAL	20
2.4 PAQUIMETRÍA Y GROSOR CORNEAL	22
2.5 EFECTOS DE LA UVEÍTIS EN EL ENDOTELIO Y GROSOR CORNEAL	23
OBJETIVOS	25
3.1 OBJETIVO GENERAL	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
METODOLOGÍA	26
4.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	26
4.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS	26
4.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	26

4.2.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....	26
4.3	CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN.....	26
4.3.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	26
4.3.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....	27
4.4	COMPARADOR.....	27
	Pacientes sin antecedentes de inflamación ocular.....	27
4.5	FUENTES DE LA INFORMACIÓN.....	27
4.5.1	Estrategias de búsqueda.....	27
4.6	SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	28
4.7	EXTRACCIÓN DE DATOS.....	29
4.8	DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	30
4.8.1	DIAGRAMA DE VARIABLES.....	30
4.8.2	TABLA DE VARIABLES.....	30
4.9	EVALUACIÓN DE CALIDAD METODOLÓGICA.....	33
4.10	TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	34
	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	35
	RESULTADOS.....	36
6.1	SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y CARACTERÍSTICAS.....	36
6.2	RIESGO DE SESGO DENTRO DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS.....	42
6.3	PARÁMETROS ENDOTELIALES Y GROSOR CORNEAL CENTRAL EN UVEÍTIS.....	42
6.4	EFFECTO DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA EN PARÁMETROS ENDOTELIALES Y GROSOR CORNEAL.....	46
6.5	EFFECTO DEL CURSO DE LA UVEÍTIS EN LOS PARÁMETROS ENDOTELIALES Y GROSOR CORNEAL.....	49
6.6	EFFECTO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y LA CIRUGÍA DE CATARATA UVEÍTICA EN LOS PÁMETROS ENDOTELIALES Y DE GROSOR CORNEAL.....	52
	DISCUSIÓN.....	56
	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	59
	REFERENCIAS.....	60

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Variables recolección de datos	30
Tabla 2. Características del endotelio corneal en los estudios incluidos.....	37
Tabla 3. Presión intraocular y parámetros estructurales y morfológicos endoteliales.	54

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Variables corneales y tipos de inflamación.	22
Figura 2. Flowchart PRISMA	29
Figura 3. Diagrama de las variables de estudio.....	30
Figura 4. Efectos de la uveítis sobre los parámetros endoteliales morfológicos.....	44
Figura 5. Funnel Plot.....	45
Figura 6. Efecto de la actividad inflamatoria	48
Figura 7. Efecto del curso de la uveítis	51

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	64
Anexo 2. Riesgo de sesgos.....	67
Anexo 3. Análisis de sensibilidad grosor densidad de células endoteliales	73
Anexo 4. Análisis de sensibilidad coeficiente de varianza	76
Anexo 5. Análisis de coeficiente de variación general por efectos fijos.....	80
Anexo 6. Análisis de sensibilidad hexagonalidad.....	80
Anexo 7. Análisis de hexagonalidad general por efectos fijos.	82
Anexo 8. Análisis de sensibilidad grosor corneal general.	83
Anexo 9. Análisis de sensibilidad curso de la uveítis coeficiente de variación	85
Anexo 10. Análisis de sensibilidad uveítis activa v.s inactiva de densidad de células endoteliales.....	86

RESUMEN

Objetivo: Establecer la relación entre la uveítis y los hallazgos en el endotelio corneal y el grosor central de la córnea.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura mediante la búsqueda en múltiples bases de datos médicas, incluyendo PubMed, EMBASE, Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y una búsqueda de literatura gris en medRxiv. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de uveítis anterior, uveítis anterior-intermedia y panuveítis, que tuvieran reportes sobre microscopia especular o paquimetría. Se incluyeron estudios de series de casos con más de 10 pacientes, cortes transversales, casos y controles y estudios de cohortes. Se utilizaron herramientas de CLARITY, escalas validadas como la de Hassan Murad, et al. y de Hoy, et al., para hacer el análisis de riesgo de sesgo/ determinación de calidad. Se realizó una síntesis narrativa de la información de los artículos; adicionalmente, se hizo un análisis cuantitativo mediante un metaanálisis de diferencia de medias estandarizadas (DME), se evaluó la heterogeneidad mediante I^2 y se utilizó un gráfico de embudo para evaluar el sesgo de publicación, así como la prueba de Egger. El estudio cuenta con registro en PROSPERO (CRD42023420148) y aval del comité de ética de la Universidad del Rosario DVO005 2277–CV1712.

Resultados: La revisión sistemática incluyó un total de 34 estudios elegibles, que incluían 1,388 ojos de pacientes con diversos tipos de uveítis anterior, incluyendo uveítis idiopática, no infecciosa e infecciosa. Los parámetros endoteliales, incluida la densidad de células endoteliales (DME = - 0.93 (IC 95% -1.12, -0.74) ($P < 0.00001$)), el coeficiente de variación (DME = 0,66 (IC 95% 0.47, 0.84) ($P < 0.00001$)) y la hexagonalidad (DME = -0.68 (IC 95% -0.85, -0.50) ($P < 0.00001$)) presentaron una diferencia media significativa en los pacientes con uveítis en comparación con los controles sanos. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el grosor corneal entre uveítis y controles ($P 0.15$). En el análisis por subgrupos densidad de células endoteliales se encontró que la uveítis activa y la uveítis crónica-recurrente tenían menor densidad de células endoteliales que los controles, solo la uveítis crónica-recurrente fue diferente al subgrupo de uveítis aguda. Por otra parte, en cuanto al coeficiente de variación se observó que estaba aumentado frente a los controles sanos en la uveítis activas, agudas y crónicas-recurrentes, pero no se encontraron diferencias en los subgrupos. En cuanto a la hexagonalidad la uveítis inactiva, aguda y crónica-recurrente tenían menor hexagonalidad que los controles sanos y presentaron diferencias significativas en el análisis por subgrupos. Los hallazgos en el grosor central de la córnea mostraron un mayor grosor en los pacientes con uveítis activas y

agudas frente a los controles sanos y también frente al subgrupo donde también fueron estadísticamente diferentes.

Discusión: Teniendo en cuenta los resultados podemos afirmar que hay un efecto negativo de la uveítis en el endotelio corneal y el grosor de la córnea. Por otra parte, en el análisis por subgrupos se observó que las variables del endotelio corneal tenían más cambios en la uveítis aguda por lo cual creemos que inicialmente los cambios pueden ser solamente transitorios, pero en uveítis crónicas-recurrente vemos que la inflamación a lo largo del tiempo puede perpetuar los cambios. Finalmente, la córnea tiene un comportamiento muy interesante pues se vuelve más gruesa en pacientes con uveítis activas y de curso agudo, lo cual es similar a lo que ocurre en la capa de fibras nerviosas de la retina, por lo cual debe aumentarse el número de estudios para determinar si este grosor puede impactar en las mediciones de la presión intraocular o también en las decisiones que se toman para hacer cirugías refractivas.

Conclusiones: La uveítis anterior puede dañar potencialmente el endotelio corneal y causar un aumento del espesor corneal. Estos cambios podrían ser transitorios; sin embargo, si los estados inflamatorios se perpetúan pueden generar cambios permanentes sobre las variables del endotelio de la córnea. Nuestros hallazgos generan nuevas dudas sobre los sesgos que se pueden estar teniendo en la medición de la presión intraocular y también en las decisiones de cirugías refractivas en estos pacientes. Por otra parte, vemos que es fundamental dar manejo temprano para prevenir los cambios en el endotelio en pacientes con uveítis. El impacto de la cirugía de catarata en las células y los valores endoteliales en la uveítis activa y aguda requieren más investigación.

Palabras Clave: Uveítis, Córnea, Endotelio Corneal, Densidad de Células Endoteliales, Hexagonalidad, Coeficiente de variación, Grosor Central Corneal.

ABSTRACT

Objective: To establish the relationship between uveitis and findings in corneal endothelium and corneal central thickness.

Methods: A systematic literature review was performed by searching multiple medical databases, including PubMed, EMBASE, Virtual Health Library (VHL) and a gray literature search in medRxiv. Patients with a diagnosis of anterior uveitis, anterior-intermediate uveitis, and panuveitis, who had reports of specular microscopy or pachymetry, were included. Case series studies with more than 10 patients, cross-sectional, case-control and cohort studies were included. We used CLARITY tools, validated scales such as Hassan Murad, et al. and Hoy, et al. were used to perform risk of bias/quality assessment analysis. A narrative synthesis of the information in the articles was performed; additionally, a quantitative analysis was performed by means of a standardized mean difference (SMD) meta-analysis, heterogeneity was assessed by I^2 . We used funnel plot to assess publication bias, as well as Egger's test. The study is registered in PROSPERO (CRD42023420148) and was approved by the ethics committee of the Universidad del Rosario DVO005 2277- CV1712.

Results: The systematic review included a total of 34 eligible studies involving 1,388 eyes of patients with various types of anterior uveitis, including idiopathic, non-infectious and infectious uveitis. Endothelial parameters, including endothelial cell density (SMD = - 0.93 (95% CI -1.12, -0.74) ($P < 0.00001$)), coefficient of variation (SMD = 0.66 (95% CI 0.47, 0.84) ($P < 0.00001$)) and hexagonality (SMD = -0.68 (95% CI -0.85, -0.50) ($P < 0.00001$)), had a significant mean difference in uveitis compared to healthy controls. However, there was no significant difference in corneal thickness between uveitis and controls (P 0.15). In the subgroup analysis of endothelial cell density, active uveitis and chronic-recurrent uveitis were found to have lower endothelial cell density than controls, only chronic-recurrent uveitis was different from the acute uveitis subgroup. On the other hand, the coefficient of variation was found to be increased compared to healthy controls in active, acute and chronic-recurrent uveitis, but no differences were found in the subgroups. Regarding hexagonality inactive, acute and chronic-recurrent uveitis had lower hexagonality than healthy controls and presented significant differences in the analysis by subgroups. The findings in central corneal thickness showed greater thickness in patients with active and acute uveitis versus healthy controls and also versus the subgroup where they were also statistically different.

Discussion: Considering the results we can affirm that there is a negative effect of uveitis on the corneal endothelium and corneal thickness. On the other hand, in the analysis by subgroups it was observed that the corneal endothelium variables had more changes in acute uveitis, so we believe that

initially the changes may be only transitory, but with the results in chronic-recurrent uveitis we see that inflammation over time may perpetuate the changes. Finally, the cornea has a very interesting behavior as it becomes thicker in patients with active and acute uveitis, which is similar to what happens in the retinal nerve fiber layer, so the number of studies should be increased to determine if this thickness can impact intraocular pressure measurements or also in the decisions made to perform refractive surgeries.

Conclusions: Anterior uveitis can potentially damage the corneal endothelium and cause increased corneal thickness. These changes we think may be transient; however, if inflammatory states are perpetuated, they may generate permanent changes on corneal endothelial variables. Our findings raise new doubts about the biases that may be present in the measurement of intraocular pressure and in refractive surgery decisions in these patients. On the other hand, we see that early management is essential to prevent endothelial changes in patients with uveitis. The impact of cataract surgery on endothelial cells and endothelial values in active and acute uveitis require further investigation.

Palabras Clave: Uveitis, Cornea, Corneal Endothelium, Endothelial Cell Density, Hexagonality, Coefficient of Variation, Corneal Central Thickness.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La uveítis puede causar múltiples alteraciones en todas las estructuras del ojo y su localización determinará el lugar de mayor afectación. Se ha reconocido que puede generar comúnmente alteraciones corneales dentro de las cuales se encuentran precipitados queráticos, queratopatía en banda, edema corneal y sinequias iridocorneales e iridocristalinianas (1). Estudios recientes han descrito que la uveítis también puede generar cambios en el endotelio corneal; sin embargo, hay información que es contradictoria en ciertos casos se afirma que hay cambios crónico y en otros refieren que es solo en casos agudos y después tienden a normalizarse (2). Estas contradicciones se les han atribuido a las variables como la presión intraocular, las cirugías de cataratas y las características de la uveítis (1). Por lo anterior, este estudio busca resumir y analizar las diferencias en las variables estructurales y morfológicas del endotelio corneal en pacientes con uveítis anterior según la literatura existente.

1.2 JUSTIFICACIÓN

La uveítis representa el 20% de las causas de ceguera en el mundo. La uveítis anterior es la localización anatómica más frecuente, representando casi el 50% de los casos en países desarrollados (3). En los pacientes con uveítis la calidad de vida está comprometida, en especial en las personas ancianas, mujeres y pacientes con uveítis de inicio insidioso (4).

Las investigaciones previas sobre la uveítis, endotelio corneal y córnea han sugerido que la inflamación en el segmento anterior del ojo afecta negativamente el endotelio y el grosor corneales, la inflamación prolongada es un factor que contribuye a la disfunción endotelial, especialmente en el contexto de la cirugía intraocular (2). Se han observado anomalías en el endotelio corneal de pacientes con uveítis desde la edad pediátrica, como un aumento en el espacio del área celular, forma celular irregular, alteración en la interdigitación de las células y pérdida de estas (5). Sin embargo, los estudios son contradictorios frente a la cronicidad de los cambios así como a la normalización de las variables corneales. Es por esto que esta investigación permitirá determinar el impacto de las diferentes características de la enfermedad sobre el endotelio corneal, así también como sintetizar y generar nuevo conocimiento sobre las variables corneales que son tan importantes para tomar decisiones quirúrgicas.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto de la uveítis anterior sobre el endotelio corneal y el grosor central de la córnea?

P	Pacientes diagnosticados con uveítis anterior, uveítis anterior- intermedia y panuveítis
E	Inflamación ocular, hipertensión ocular, edad, sexo, género y cirugía de catarata
C	Ojos sanos
O	Variables estructurales y morfológicas del endotelio corneal
T	Estudios de serie de casos, estudios de casos y controles, estudios de cohorte, estudios transversales

MARCO TEÓRICO

2.1 UVEÍTIS

La uveítis se define como la inflamación de capa vascular del ojo, la cual comprende el iris, cuerpo ciliar, y coroides. Sin embargo, puede afectar estructuras adyacentes como el vítreo y la retina (1). La uveítis tiene una tasa de incidencia de 50.4 casos por cada 100,000 personas, siendo la localización geográfica una de las principales variables a considerar en su frecuencia (6). Esta enfermedad se clasifica por su localización anatómica, etiología, inicio, curso y duración (1,7).

Para clasificarla según su estructura anatómica, se debe identificar el lugar con mayor grado de inflamación, por lo cual se puede clasificar como anterior, intermedia, posterior, panveítis (si afecta las 3 al tiempo) y anterior-intermedia (cuando hay una inflamación similar en ambas localizaciones al mismo tiempo) (1,7). En cuanto a su etiología se suele dividir entre infecciosa y no infecciosa, sin embargo, la última se puede subdividir en inmunomediada (autoinmune, autoinflamatoria), idiopática, síndromes enmascarados (tumores, cuerpos extraños, medicamentos, endoftalmitis) (1,7). Finalmente, en el 2005 el grupo *Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data* (SUN) validó los términos estandarizados donde se encuentra el inicio de la uveítis que puede ser súbito o insidioso, duración que puede ser limitada o persistente y el curso que puede ser agudo, crónico y recurrente (7).

Por otra parte, la uveítis es una de las principales causas de morbilidad ocular y es causa de discapacidad visual en todo el mundo, reportándose que ésta representa entre el 10-20% de los casos de ceguera en Norte América y Europa, mientras que en países en vía de desarrollo este número llega hasta el 25%. Se ha descrito que esta es una de las causas de discapacidad visual en la que menos se pudo intervenir en su prevención y manejo, a diferencia de la retinopatía diabética o la degeneración macular relacionada con la edad (8-10).

La principal causa de uveítis a nivel mundial es la uveítis anterior y la afectación corneal en este tipo de uveítis es frecuente e incluye la queratopatía en banda, precipitados corneales y diversas formas de queratitis (11,12). Invernizzi et al. describieron que según hallazgos de tomografía de coherencia óptica (OCT)/ angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A) en uveítis anterior, la presencia de depósitos de proteínas inflamatorias sobre el endotelio corneal es responsable de la

formación de precipitados queráticos que pueden tener diferentes tamaños, formas y distribución, dependiendo del proceso uveítico subyacente (13).

2.2 CÓRNEA Y ENDOTELIO CORNEAL

2.2.1 FISIOLOGÍA Y ANATOMÍA DEL ENDOTELIO CORNEAL

El endotelio corneal es la capa más posterior de la córnea, la cual está conformada por una monocapa de células organizadas en forma de mosaico hexagonal de 5 μm de grosor y 20 μm de diámetro. Entre ellas existen varios complejos de unión (zónula ocludens, mácula ocludens y mácula adherens) los cuales le proporcionan la función de barrera semipermeable al humor acuoso permitiendo la transferencia de pequeñas moléculas y electrolitos hacia la córnea que, al ser una estructura avascular, su nutrición depende del humor acuoso en su porción posterior y a nivel anterior depende de la película lagrimal (14).

Las células endoteliales cuentan con núcleo y organelos que hacen que sean células metabólicamente activas, sin embargo, a diferencia de las demás células, estas no realizan el proceso de mitosis debido a un bloqueo dado por el contacto entre células y por presencia en el humor acuoso de sustancias antimitóticas, por tanto, la densidad celular por mm^2 disminuye progresivamente con la edad. A su vez, el endotelio corneal cuenta con una membrana basal propia correspondiente a la membrana de Descemet, la cual aumenta su grosor con el pasar de los años desde 3 μm en la niñez hasta 8-10 μm en la adultez (14).

Una de las funciones más importantes del endotelio es el mantener la córnea en un grado específico de hidratación, y por tanto un daño o pérdida endotelial se ve reflejado en una acumulación de humor acuoso y consiguiente edema estromal. Por otro lado, el endotelio cuenta con distintos sistemas de transporte iónico (bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$ y Na^+/H^-) que permiten que esta función se realice de manera adecuada. Un fallo en el equilibrio de estos transportadores conlleva a un flujo directo de humor acuoso hacia la córnea y pérdida de la transparencia estromal de ésta (14,15).

2.3 MICROSCOPIA ESPECULAR

La microscopía especular es un examen que permite evaluar la vitalidad del endotelio corneal, mediante la reflexión de una luz de manera especular en la interfase endotelio-humor acuoso. Existen

diferentes técnicas (de contacto y no contacto) y protocolos para tomar una fotografía de microscopía especular. Por esto, es importante estandarizar el proceso, utilizar los mismos equipos y calibrarlos para tener un buen seguimiento y reproducibilidad a lo largo del tiempo. La microscopía especular nos permite realizar tanto una valoración cualitativa como cuantitativa del endotelio corneal (16).

La mayoría de los estudios por microscopía especular del endotelio corneal evalúan estas características únicamente en el endotelio central para intentar examinar la misma área de células endoteliales de manera consistente a lo largo del tiempo. Sin embargo, esto puede ser engañoso y no reflejar el impacto verdadero de un trastorno que afecte la periferia corneal (16).

2.3.1 ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA MORFOLOGÍA ENDOTELIAL

Es un análisis subjetivo de la morfología de las células endoteliales corneales, los límites celulares y sus intersecciones. En el endotelio sano se apreciará una monocapa celular en forma de mosaico hexagonal regular con límites celulares bien definidos y sin presencia de estructuras anormales (17).

Por otra parte, las córneas con algún trastorno endotelial pueden evidenciar una pérdida de la hexagonalidad celular, su regularidad y su organización en mosaico al igual que se pueden apreciar estructuras anormales brillantes u oscuras de distinta magnitud según la etiología subyacente y el estadio en el que se encuentre (17).

2.3.2 ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LA MORFOLOGÍA ENDOTELIAL

Hace referencia a la descripción morfométrica objetiva de un grupo de células o una célula endotelial individual. Entre los parámetros más importantes se encuentran:

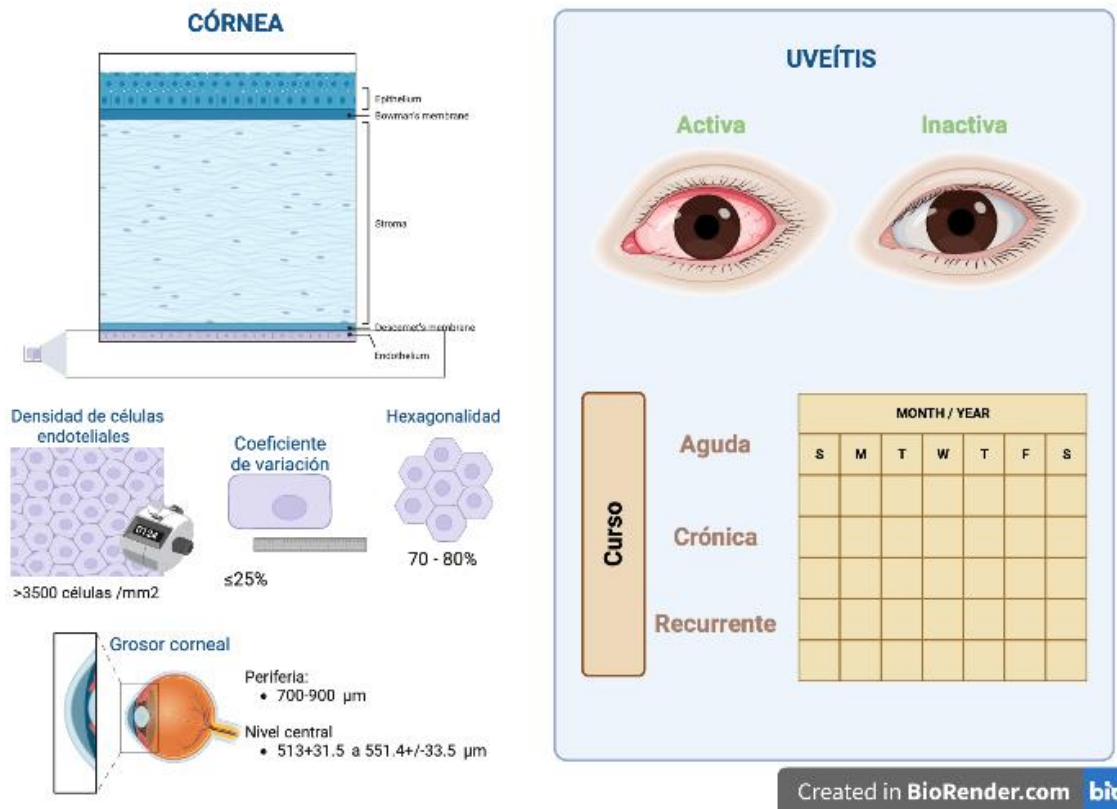
- 1) Densidad de células endoteliales (DCE): hace referencia al número de células endoteliales en un mm^2 , disminuye progresivamente con la edad desde >3500 células / mm^2 hasta 2000 células/ mm^2 en los 70 años, se estima que hay un promedio de pérdida de células endoteliales del 0,6% anual (17).
- 2) Coeficiente de variación (CV): Hace referencia a la desviación estándar de las áreas celulares/área celular promedio, es decir a la diferencia de tamaño entre célula y célula en un área determinada. En condiciones de normalidad este coeficiente es igual o menor a 25%, lo

que nos habla de un tamaño similar entre células. Cuando este coeficiente es mayor al 33% existe polimegatismo (17).

- 3) Hexagonalidad: Refleja el porcentaje de células hexagonales en un área celular determinada, el valor en endotelios normales es entre 70-80%. Los procesos patológicos pueden reducir el porcentaje de células hexagonales, cuando este es <60% recibe el nombre de pleomorfismo (17).

Aunque la densidad de células endoteliales es uno de los elementos usados más frecuentemente en la clínica para la valoración preoperatoria de un paciente programado para cirugía ocular, este parámetro por sí solo no es la medida más sensible de la salud endotelial, ya que el endotelio funciona incluso con densidad de células endoteliales bajas (menos de 500 células / mm²) (18–20). Se ha sugerido que el polimegatismo y el pleomorfismo son medidas más sensibles para evaluar la vitalidad endotelial; un aumento del coeficiente de variación y disminución de la hexagonalidad indica que la población celular tiene una menor relación termodinámica entre células, conllevando a una pérdida de la función endotelial y edema estromal consiguiente. En general, se toman como valores críticos para desarrollo de edema una densidad de células endoteliales <500 células /mm², un coeficiente de variación >50% y una hexagonalidad <50 % (17) (**Figura 1**).

Figura 1. Variables corneales y tipos de inflamación.



Esquema de variables evaluadas. Figura creada en BioRender.com.

2.4 PAQUIMETRÍA Y GROSOR CORNEAL

La paquimetría consiste en la medición del grosor de la córnea, éste se mide desde el endotelio corneal hasta el epitelio de la córnea (21). La medición paquimétrica puede hacerse en cualquier lugar de la córnea y los grosores varían entre 700-900 micrómetros en la periferia y de 513+31.5 hasta 551.4+/-33.5 micrómetros a nivel central (21). Esta medición se puede hacer de distintas formas (ultrasónica, óptica y alternante), lo cual genera que las mediciones tengan variaciones entre los equipos.

La paquimetría ha cobrado especial importancia en los últimos años, puesto que se ha asociado con patologías como el glaucoma de ángulo abierto (22) y la hipertensión ocular (23). Se ha descrito que hay mayor riesgo de tener glaucoma en pacientes con adelgazamiento corneal que los que no lo tienen, puesto que, dadas las características biomecánicas de la córnea, la medición de la presión intraocular (PIO) en estos pacientes puede estar sesgada siendo silenciosamente afectados. En el contexto de pacientes con uveítis, algunas uveítis son clásicamente hipertensivas o existen efectos paradójicos a medicamentos de primera línea en el tratamiento como son los corticoides (24). Identificar la

implicación de la enfermedad sobre la paquimetría requiere de estudios que ajusten variables confusoras como los medicamentos y condiciones de base.

2.5 EFECTOS DE LA UVEÍTIS EN EL ENDOTELIO Y GROSOR CORNEAL

La uveítis es una enfermedad heterogénea con múltiples características, y cada una de ellas puede implicar un mecanismo que altere las variables corneales, específicamente el endotelio corneal. Se ha observado que la inflamación y la ruptura de la barrera hemato-acuosa son variables clave a considerar, ya que pueden generar alteraciones en las células endoteliales (1). Estas alteraciones pueden ocurrir como resultado de la entrada anormal de citoquinas en la cámara anterior, lo cual, a través de vías de señalización celular, puede conducir a la muerte celular (14,15). Esto, a su vez, provoca cambios directos en la hexagonalidad y el coeficiente de variación del endotelio corneal.

Además, la ruptura de la barrera hemato-acuosa facilita la entrada de proteínas, citoquinas y electrolitos, lo que genera un humor acuoso hiperosmótico. Esta condición puede alterar la función de drenaje del endotelio, lo que predispone a la formación de edema endotelial en la córnea (11,12).

Otras variables para considerar son la etiología de la uveítis, que también puede generar cambios indirectos, como la formación de precipitados queráticos que limitan el transporte de iones y cuya forma puede variar (lineal, sectorial, disciforme o difusa) (1). Por último, es importante tener en cuenta las diferentes etiologías de la uveítis, donde los virus son los principales generadores de endotelitis, aunque también existen otras causas como medicamentos, bacterias y parásitos (1).

Se ha reportado que la densidad de células endoteliales, coeficiente de variación y la hexagonalidad pueden verse afectadas en pacientes con uveítis, específicamente la celularidad en cámara anterior mostró una correlación negativa fuerte con la densidad de células endoteliales. Adicionalmente también se encontró una correlación positiva fuerte entre la celularidad en cámara anterior y el coeficiente de variación (25). H Guclu, et al. encontraron que la medida de grosor era menor en pacientes con uveítis que en los controles, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (25). En contraste Banaee, et al. describieron que en pacientes con uveítis anterior aguda el grosor corneal era significativamente mayor al de los controles y que posterior a una semana de tratamiento, al repetir la medición, había una disminución significativa del grosor corneal (26). La evidencia en el tema está parcialmente dividida y son múltiples variables, como el curso de la enfermedad o el grado de actividad de esta, las que pueden afectar las mediciones en los pacientes. Así mismo como la cronicidad o no de estos cambios que no esta del todo dilucidada.

OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- 3.1.1 Establecer la relación entre la uveítis y los hallazgos en el endotelio corneal y el grosor central de la córnea.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 3.2.1 Describir la relación de la uveítis y los cambios en el endotelio corneal y el grosor central de la córnea
- 3.2.2 Determinar la relación entre la uveítis y los hallazgos en imágenes del endotelio corneal y grosor central de la córnea
- 3.2.3 Sintetizar la relación que existe entre la cirugía de catarata y las variaciones de la presión intraocular posterior al diagnóstico de uveítis en los parámetros estructurales y morfológicos endoteliales en pacientes con uveítis.

METODOLOGÍA

4.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Se condujo una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis con base en los lineamientos de la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (27). Adicionalmente, fue registrada en PROSPERO (CRD42023420148) y cuenta con el aval del comité de ética de la Universidad del Rosario (DVO005 2277–CV1712).

4.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

4.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Se incluyeron estudios primarios que proporcionen datos originales a partir de estudios observacionales, que pueden incluir series de casos con más de 10 pacientes, estudios de casos y controles, estudios de cohorte, cortes transversales y ensayos clínicos.
- Artículos disponibles en texto completo.
- Artículos en todos los idiomas

4.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Estudios experimentales en animales, reportes de casos, estudios económicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN

4.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes de todas las etnias, edades y sexos.
- Pacientes con afectación inflamatoria en la cámara anterior (uveítis anterior, uveítis anterior-intermedia, panuveítis) de cualquier origen y características clínicas.

- Pacientes que cuenten con descripción de la información de microscopía especular o paquimetría.

4.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes sin inflamación en la cámara anterior.
- Diagnóstico de glaucoma crónico previo a la uveítis.
- Cirugía de catarata previa a la uveítis.

4.4 COMPARADOR

Pacientes sin antecedentes de inflamación ocular.

4.5 FUENTES DE LA INFORMACIÓN

Las fuentes de los datos fue información secundaria de artículos publicados o que se encontraban en repositorios, por lo cual la búsqueda de literatura se llevó a cabo de manera independiente en cuatro bases de datos, incluyendo PubMed, EMBASE, Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y medRxiv. La búsqueda no se limitó por ningún filtro de tiempo ni tipo de estudio. Se utilizaron las palabras clave "uveítis" y "endotelio corneal", y se realizaron múltiples combinaciones de búsqueda para lograr la mayor sensibilidad y especificidad. Todo el proceso de búsqueda se documentó siguiendo la declaración de PRISMA (27). Se utilizó medRxiv como un motor de búsqueda de datos de literatura gris.

4.5.1 Estrategias de búsqueda

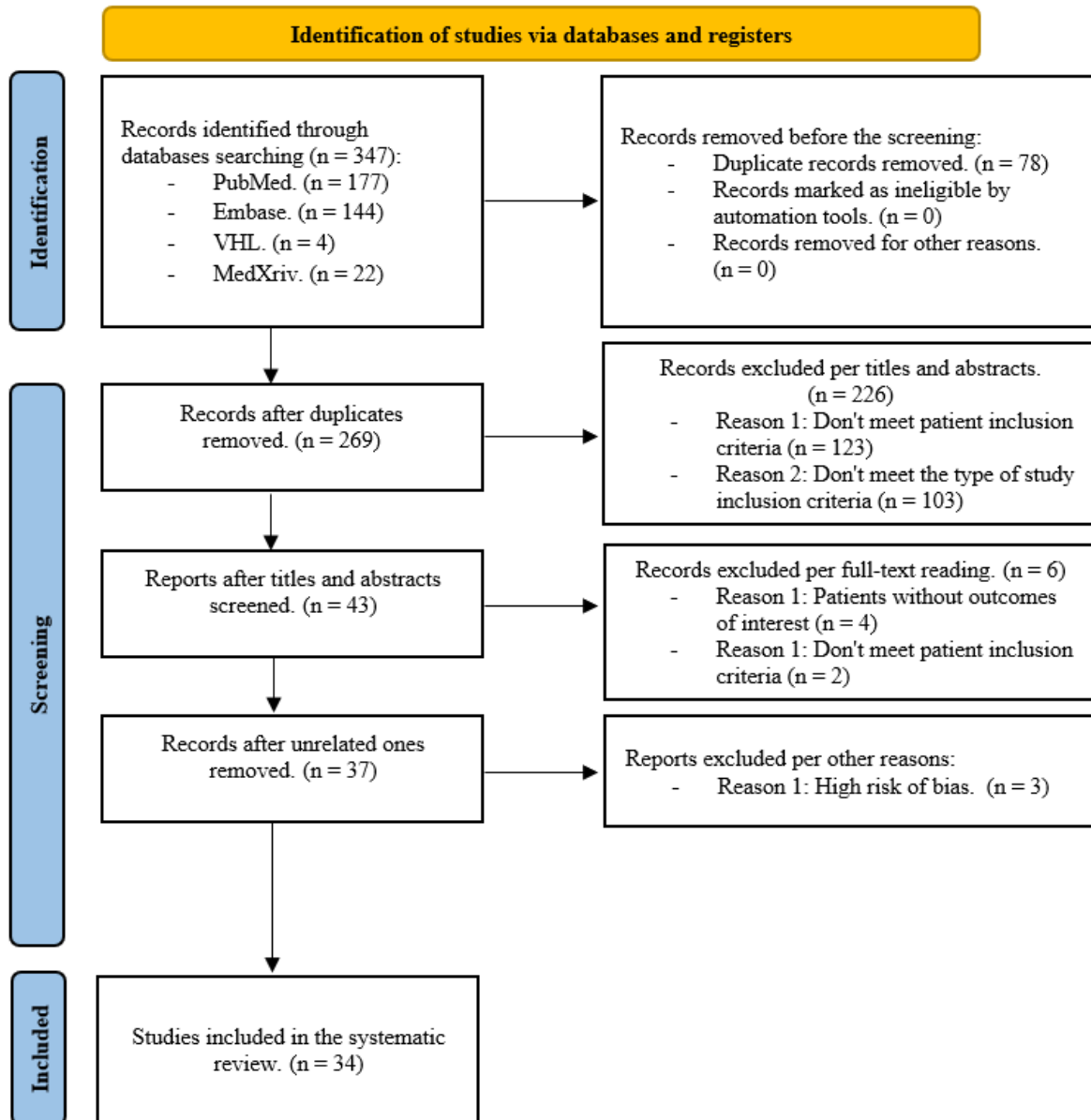
Siguiendo la pregunta de investigación planteada y las bases de datos, se realizó una búsqueda usando los términos MeSH, Emtree y DEC, así como búsqueda por título y resumen. Para detalles sobre las estrategias de búsqueda ver **Anexo 1**.

4.6 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Todas las búsquedas fueron descargadas en formatos RIS, se subieron al gestor de referencias Zotero[®] para crear la base de datos de los artículos encontrados. Posteriormente se realizó un primer filtro de artículos repetidos en este gestor de referencias. Se descargaron los elementos de la búsqueda en donde se realizó un segundo filtro en Microsoft Excel[®] sobre los nombres, títulos de los artículos y DOI, para identificar los artículos repetidos restantes.

Una vez completada la revisión de artículos repetidos, seis autores (GAMS, GFE, RPJ, MACM, NMG, PTMV) entrenados en enfermedades inflamatorias oculares se organizaron en tres grupos para realizar la revisión pareada de los artículos. La revisión pareada consistió en dos pasos donde se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, siguiente a esto se rotulaban los artículos como incluido, excluido o en duda en una base de datos de Microsoft Excel[®]. En este paso el nivel de concordancia fue de 87% en los grupos (Grupo 1: 90%; Grupo 2: 84.4%; Grupo 3: 90%). En cada uno de los artículos que existió desacuerdo durante la revisión pareada, se revisó el texto completo entre autores para llegar a un consenso y en aquellos en los que persistía el desacuerdo dos especialistas en uveítis se reunieron para llegar a un consenso y tomar la decisión final (ADLT y LECR). Adicionalmente, se revisó la disponibilidad de estos en Full Text para eliminar aquellos que solo eran resúmenes de congresos. (**Figura 2**).

Figura 2. Flowchart PRISMA



4.7 EXTRACCIÓN DE DATOS

Para extracción de la información los artículos incluidos se codificaron y se descargaron utilizando el código asignado, se dividieron los artículos entre los 6 revisores entrenados, y en este punto se llevó a cabo la revisión de texto completo la revisión de texto completo se eliminaron aquellos artículos que no cumplieran los criterios de inclusión y desenlaces de interés. Posteriormente se realizó la extracción de la información de la siguiente forma: código del artículo, autor, título del artículo, año, DOI, diseño, edad, localización de la uveítis, diagnóstico etiológico, diagnóstico

descriptivo, curso, actividad, población total, población con cirugía, población control, densidad de células endoteliales pacientes con uveítis/controles, coeficiente de variación en pacientes con uveítis/controles, hexagonalidad en pacientes con uveítis/controles, grosor corneal en pacientes con uveítis/controles, catarata en pacientes con uveítis/controles, PIO en pacientes con uveítis/controles, hallazgos corneales en pacientes con uveítis/controles, conclusiones importantes del estudio.

4.8 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

4.8.1 DIAGRAMA DE VARIABLES



Figura 3. Diagrama de las variables de estudio

4.8.2 TABLA DE VARIABLES

Tabla 1. Variables recolección de datos

	Definición	Nivel Operativo	Nivel de medición	Resultado
Código del artículo	Código numérico del artículo	Cuantitativa continua	Razón	Código numérico del artículo

Autor	Nombre del autor principal	Cualitativa	Nominal	Nombre del autor
Título del artículo	Título de la publicación	Cualitativa	Nominal	Nombre del artículo
Año	Año en que fue publicado	Cuantitativa continua	Razón	Año en el cual se realiza la publicación
DOI	<i>Digital Object Identifier System</i>	Cualitativa	Nominal	Número identificador único del artículo
Diseño	Tipo de estudio el cual fue realizado	Cualitativa	Ordinal	Estudio utilizado
Localización uveítis	Localización del sitio principal de inflamación (SUN)	Cualitativa	Nominal	Anterior n (%) Anterior-intermedia n (%) Panuveítis n (%)
Diagnóstico etiológico	Etiología uveítis	Cualitativa	Nominal	Infecciosa n (%) No infecciosa n (%)
Diagnóstico descriptivo	Entidad etiológica específica	Cualitativa	Nominal	VHS n (%) VVZ n (%) CMV n (%) UAA HLA B27 + n (%) ... etc
Curso	Curso de la uveítis (SUN)	Cualitativa	Nominal	Agudo n (%) Recurrente n (%) Crónico n (%)
Actividad	Actividad de la uveítis	Cualitativa	Nominal	Activa n (%) Inactiva n (%)
Edades pacientes	Edad del total de la población	Cuantitativa continua	Razón	Anotar la edad promedio (desviación estándar) o mediana (RIC) de la población de estudio
Población total	Tamaño total de la población estudiada	Cuantitativa continua	Razón	Número de pacientes totales que fueron estudiados
Población con cirugía	Pacientes con antecedente de cirugía ocular posterior al diagnóstico de uveítis.	Cuantitativa continua	Razón	Número de pacientes con antecedente de cirugía n (%) Si existe más de una cirugía anotar el n (%) para cada cirugía

Población control	Pacientes sin uveítis	Cuantitativa continua	Razón	Número (%) de pacientes que fueron el control y anotar el tipo de pacientes que eran (sanos, ojo contralateral...)
DCE uveítis general	Densidad de células endoteliales en la población total de uveítis	Cuantitativa continua	Razón	Anotar media (desviación estándar) o mediana (IQR) del DCE de todos los pacientes con uveítis
CV uveítis general	Coefficiente de variación en la población total de uveítis	Cuantitativa continua	Razón	Anotar media (desviación estándar) o mediana (IQR) del CV de todos los pacientes con uveítis.
Hexagonalidad uveítis general	Hexagonalidad en la población total de uveítis	Cuantitativa continua	Razón	Anotar media (desviación estándar) o mediana (IQR) de la hexagonalidad de todos los pacientes con uveítis.
Grosor corneal uveítis general	Grosor corneal en la población total de uveítis	Cuantitativa continua	Razón	Anotar media (desviación estándar) o mediana (IQR) del grosor corneal de todos los pacientes con uveítis.
PIO grupo uveítis	Presión intraocular en el grupo general de uveítis	Cuantitativa continua	Razón	Anotar media (desviación estándar) o mediana (IQR) de la presión intraocular los pacientes con uveítis.
FACO grupo uveítis	Número de pacientes que tenían cirugía de catarata en el grupo general de uveítis	Cuantitativa continua	Razón	Número (%) de pacientes que tenían cirugía de catarata
Hallazgos corneales uveítis general	Presencia de hallazgos importantes a nivel corneal	Cualitativa	Nominal	Número (%) de hallazgos a nivele corneal Queratopatía en banda n (%) Queratopatía bulosa n (%) Precipitados queraticos n (%) ...etc
DCE sin uveítis	Densidad de células endoteliales en la población sin uveítis	Cuantitativa continua	Razón	Anotar media (desviación estándar) o mediana (IQR) del DCE en la población sin uveítis
CV sin uveítis	Coefficiente de variación en la población sin uveítis	Cuantitativa continua	Razón	Anotar media (desviación estándar) o mediana (IQR) del CV en la población sin uveítis
Hexagonalidad sin uveítis	Hexagonalidad en la población sin uveítis	Cuantitativa continua	Razón	Anotar media (desviación estándar) o mediana (IQR) de la hexagonalidad en la población sin uveítis

Grosor corneal sin uveítis	Grosor corneal en la población sin uveítis	Cuantitativa continua	Razón	Anotar media (desviación estándar) o mediana (IQR) del grosor corneal en la población sin uveítis
FACO grupo sin uveítis	Número de pacientes que tenían cirugía de catarata en el grupo general de sin uveítis	Cuantitativa continua	Razón	Número (%) de pacientes que tenían cirugía de catarata
Conclusiones importantes del estudio	Conclusiones importantes del estudio	Cualitativa	Nominal	Anotar conclusiones importantes del estudio y perspectivas o recomendaciones.

DCE: Densidad de células endoteliales; CV: Coeficiente de Variación.

4.9 EVALUACIÓN DE CALIDAD METODOLÓGICA

La calidad metodológica la evaluaron dos autores utilizando las herramientas de Hassan Murad, et al. para series de casos (28). Esta herramienta evalúa la determinación de la exposición, si se descartaron otras alternativas que expliquen la exposición, si se analizaron apropiadamente los resultados, el tiempo de seguimiento y si es suficiente, la calidad de la descripción de los casos para ser reproducibles. No existe una recomendación de inclusión de estudios y es dependiente de los autores. Por otra parte, para estudios de corte transversal se utilizó la herramienta validada de Hoy, et al., la cual permite evaluar la representatividad de la muestra, el tipo de muestreo y la selección aleatoria. Por otra parte, evalúa el sesgo de respuesta, la recolección de los datos, la definición de los casos, validez de las mediciones, métodos de recolección de la data, la duración del seguimiento, mediciones de prevalencia y la reproducibilidad del estudio (29). Esta escala puntúa cada ítem y se ha validado que los estudios que puntúan entre 0-3 tienen alto riesgo de sesgo, los que tienen entre 4-6 tienen un riesgo moderado y los que puntúan entre 7-10 tienen bajo riesgo de sesgo.

Finalmente, para evaluar los estudios de Cohortes, así como Casos y Controles se usó las escalas del estudio del *Clinical Advances Through Research and Information Translation* (CLARITY) (30) del grupo de *McMaster University*. Para los casos y controles evalúa la adecuada exposición, la seguridad de la determinación de los casos, la selección de los controles, el emparejamiento de los casos y controles. En cuanto a los estudios de cohorte, evalúa la selección de la cohorte expuesta y no expuesta, la exposición, la temporalidad de los desenlaces, el emparejamiento de los grupos, la confiabilidad de los desenlaces, la evaluación del pronóstico, el análisis de resultados, el seguimiento y el reporte de posibles co-intervenciones. En este caso los ítems de evaluación se puntúan como *definitivamente si* (bajo riesgo de sesgo), *probablemente si*, *probablemente no* y *definitivamente no*

(bajo riesgo de sesgo). No existe una recomendación de inclusión de estudios y es dependiente de los autores.

4.10 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Con el fin de realizar la síntesis de información se extrajeron los datos de los artículos seleccionados por parte de uno de los autores, se realizó inicialmente una síntesis de información en tablas validadas con todas las características de los estudios, posteriormente se realizó una síntesis narrativa de los hallazgos relevantes siguiendo los lineamientos de la declaración PRISMA (31). Adicionalmente, se repitió este proceso para resumir el efecto de la PIO y la cirugía de catarata sobre el endotelio y el grosor corneal en pacientes con uveítis. Finalmente, un segundo autor rectificó la información presentada en las tablas.

Para el análisis de datos, se utilizaron los datos por ojos y no por paciente. Los pacientes con uveítis se definieron como los casos y los controles se definieron como los ojos sanos que podían ser de controles independientes o en algunos artículos como ojos contralaterales. En nuestro estudio, dado que las medidas son cuantitativas continuas, se analizaron por diferencias de medias estandarizadas además de evaluar su normalidad. En este caso se prefirió el uso de efectos aleatorios en los metaanálisis, dado que las mediciones de los estudios fueron hechas en distintos equipos y también que los estudios son estudios observacionales por lo cual se espera una heterogeneidad alta de base. Los *Forest Plots* fueron hechos usando *Review Manager* (RevMan 5.4; The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collection, Copenhagen, Denmark). Se analizó la densidad de células corneales, el coeficiente de variación, la hexagonalidad y el grosor corneal. Adicionalmente, se realizó un análisis por subgrupos para el grado de actividad y el curso de la enfermedad. Se incluyeron todos los estudios que proveían estos datos.

Posteriormente, se realizaron análisis de sensibilidad sobre los artículos excluyendo artículos con baja calidad metodológica determinada en el riesgo de sesgo; además, se revisó la calidad de los datos en los estudios con valores extremos, por lo cual se analizó la metodología de las mediciones en los estudios para decidir incluirlos o excluirlos del metaanálisis. En cuanto al análisis de heterogeneidad, se evaluó mediante el estadístico I^2 , la Q de Cochran y Tau. Los puntos de corte para heterogeneidad en el metaanálisis fueron: 0-30% baja, 30-50% moderada y 50-90% alta. En los *Funnel Plots* con más de 10 estudios se usó la simetría y la prueba de Egger para determinar el sesgo de publicación. Este análisis se llevó a cabo en Software Jamovi 2.3 (32–34).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los investigadores declaran que conocen la Declaración de Helsinki, última actualización (Fortaleza, Brasil 2013), el Informe Belmont, Pautas para investigación de la CIOMS y la normativa colombiana establecida por la Resolución 8430 de 1993 por la que se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y la protección de datos clínicos derivados del manejo de la historia clínica reglamentada por la Resolución 1995 de 1999.

Asimismo, conocen las disposiciones generales para la protección de datos personales sancionada mediante la Ley 1581 de 2012 y reglamentada por el Decreto Nacional 1377 del 2013 que regula el manejo adecuado de datos sensibles. Se considera que este es un **estudio sin riesgo** ya que los datos son de fuente secundaria y no se realizará ninguna intervención o contacto con la población de estudio o sus datos personales. Tanto el investigador principal como los demás investigadores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Dado que el estudio no requiere consentimiento informado debido a las características metodológicas, se han tomado medidas para proteger la propiedad intelectual y evitar poner en riesgo el nombre de los autores y las revistas en las que se publicarán los resultados. Los datos se guardarán durante 15 años de acuerdo con la resolución 839 del 2017 y solo los investigadores tendrán acceso a la información.

El Comité de Ética en investigación de la Universidad del Rosario (CEI-UR), revisó el proyecto de investigación, y lo aprobó (DVO005 2277–CV1712).

RESULTADOS

6.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y CARACTERÍSTICAS

La búsqueda de la literatura se realizó el 8 de abril del 2023 e incluyó estudios relacionados con uveítis, endotelio corneal y sus parámetros endoteliales que estuvieran disponibles en texto completo, no se usaron filtros por fecha. La búsqueda inicial arrojó 347 estudios (PubMed 177; Embase 144; BVS 4; medRxiv 22), se revisó cada uno de ellos y se eliminaron 78 duplicados. Una vez revisada esta información, se llevó a cabo una revisión pareada de títulos y resúmenes de los estudios incluidos. En esta fase, se eliminaron 226 de ellos por no cumplir los criterios de inclusión de pacientes en 123, de estos en 42 no tenían datos de paquimetría o biomicroscopia, 38 no tenían uveítis y 33 no tenían uveítis anterior y 10 reportaban glaucoma o cirugías previas a la uveítis. En este mismo paso se excluyeron 103 artículos porque no cumplían con criterios de tipo de estudio, donde 38 eran estudios en animales no humanos, 35 reportes de caso, 22 eran resúmenes de congresos, 5 eran revisiones narrativas y 3 cartas al editor. En la siguiente fase de texto completo se excluyeron 6 estudios, porque 4 no presentaba información de los desenlaces de interés como paquimetría o grosor corneal, adicionalmente, 2 tenían pacientes con antecedentes de cirugías corneales no presentados en el resumen. Durante la evaluación de calidad de los estudios, se eliminaron tres más debido al alto riesgo de sesgo identificado. Para llevar a cabo el metaanálisis, se utilizaron diferentes números de estudios según la disponibilidad de datos. En total, se incluyeron 34 estudios en la revisión sistemática, de los cuales se encontraron 25 estudios de corte transversal, 7 series de casos, uno de cohorte y uno de casos y controles. Por otra parte, debido a la falta de información en algunos casos, el número de estudios utilizados en el metaanálisis varió dependiendo los datos disponibles en cada uno de los estudios. Los datos fueron analizados por diferencias de medias estandarizadas debido a que las mediciones reportadas en los estudios fueron hechas en distintos equipos y con distintos estándares de medición.

A continuación, se presentan los resultados de cada análisis según el número de estudios disponibles para cada variable de interés. En total, se incluyeron 1,426 ojos con uveítis sin procedimientos quirúrgicos previos, de los cuales 583 ojos eran de mujeres y 581 ojos eran de hombres, la edad media fue de 36,6 años (DE 9,8) [6-67 años]. Se identificaron 532 (41.9%) casos de uveítis idiopática, 454 (35,7%) con uveítis no infecciosa y 120 (9,4%) tenían uveítis infecciosa; las etiologías subyacentes específicas de la uveítis fueron idiopáticas, HLA B27+, herpética, síndrome de uveítis de Fuchs, uveítis asociada a artritis idiopática juvenil, síndrome de Behçet, toxoplasmosis, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, entre otras (**Tabla 2**).

Tabla 2. Características del endotelio corneal en los estudios incluidos

Estudio (año)	Tipo de estudio	# ojos afectados (F/M)	Curso n (%)	Etiología n (%)	DCE media ± DE (cel/mm ²)	CV media ± DE (%)	HEX media ± DE (%)	GCC media ± DE (µm)
Fung, et al.(2021)	Corte transversal	99 (66/33)	DF	Idiopática: 40 (40) No infecciosa: 58 (59) Infecciosa 1(1)	3,510 ± 331.2	24.4 ± 2.5	71.9 ± 6.1	DF
Zina, et al.(2021)	Corte transversal	38 (17/21)	DF	Idiopática: 15 (39.4) No infecciosa: 17 (44.7) Infecciosa 6: (15.8)	2,642 ± 236	31 ± 5	64.7 ± 5.8	555 ± 44
Simsek, et al.(2021)	Corte transversal	45 (24/21)	Crónica: 45 (100)	Idiopática: 45 (100)	2,286.2 ± 283.4	37.7 ± 5.6	42.1 ± 5.3	539.5 ± 32.1
Sevinc, et al.(2021)	Corte transversal	34 (19/15)	Aguda: 34 (100)	Idiopática: 18 (52.9) No infecciosa: 11 (32.3) Infecciosa: 5 (14.7)	2,607.74 ± 277.63	31.68 ± 8.16	63.85 ± 11.14	571.47 ± 55.99
Sravani, et al.(2020)	Corte transversal	31 (9/22)	Crónica: 31 (100)	Idiopática: 31 (100)	DF	DF	DF	511.5 ± 44.1
Alfawaz, et al.(2016)	Corte transversal	56 (DF/DF)	Aguda: 17 (38.5) Crónica: 35 (67.3)	Idiopática: 21 (40.4) No infecciosa: 26 (50) Infecciosa: 5 (9.6)	2,351 ± 450.9	34.7 ± 8.0	52.3 ± 10.5	544.5 ± 39.6
Guclu, et al. (2019)	Corte transversal	56 (27/29)	Crónica: 56 (100)	Idiopática: 22 (39.2) No infecciosa: 34 (60.7)	2,540 ± 619	38 ± 29	49 ± 21	522 ± 39

Estudio (año)	Tipo de estudio	# ojos afectados (F/M)	Curso n (%)	Etiología n (%)	DCE media ± DE (cel/mm ²)	CV media ± DE (%)	HEX media ± DE (%)	GCC media ± DE (µm)
Chen, et al. (2021)	Corte transversal	140 (66/46)	DF	DF	2,843.1 ± 465.7	32.1 ± 6.4	59.8 ± 14.5	DF
Kam, et al. (2021)	Corte transversal	38 (14/24)	Crónica: 38 (100)	Idiopática: 23 (60.5) Infecciosa: 15 (39.5)	1,912 ± 564.5	46 ± 28.9	29 ± 9.6	DF
Cetin, et al. (2022)	Corte transversal	55 (DF/DF)	DF	Idiopática: 21 (72.4) No infecciosa: 8 (27.5)	2,971 ± 163	26.1 ± 4.2	67.7 ± 4.5	558.7 ± 27.8
Sen, et al. (2018)	Corte transversal	37 (14/23)	DF	Idiopática: 21 (56.7) No infecciosa: 16 (43.2)	DF	DF	DF	550.7 ± 49.5
Cai, et al. (2022)	Corte transversal	17 (6/11)	Crónica: 17 (100)	Idiopática: 17 (100)	2,320.2 ± 329.	35.4 ± 6.8	56.5 ± 9.9	538.80 ± 37.01
Banaee, et al. (2016)	Serie de casos	30 (12/18)	Aguda: 30 (100)	Idiopática: 30 (100)	2,787.5 ± 497.5	33.3 ± 4.5	DF	514.0 ± 23.1
Ghiță, et al. (2019)	Cohorte	27 (11/16)	Aguda: 27 (100)	MD	2,541 ± 351.21	34.07 ± 7.05	51.33 ± 17.19	562.40 ± 51.28
Cankaya, et al. (2018)	Corte transversal	33 (15/18)	Crónica: 33 (100)	No infecciosa: 33 (100)	2,739 ± 164.18	32.9 ± 4.76	44.7 ± 6.51	545.75 ± 40.89
Ozdamar, et al. (2010)	Corte transversal	69 (27/40)	DF	No infecciosa: 69 (100)	DF	DF	DF	G1) 584.7 ± 20.9 G2) 540.5 ± 36.1

Estudio (año)	Tipo de estudio	# ojos afectados (F/M)	Curso n (%)	Etiología n (%)	DCE media \pm DE (cel/mm ²)	CV media \pm DE (%)	HEX media \pm DE (%)	GCC media \pm DE (μ m)
Agra, et al. (2014)	Corte transversal	24 (15/17)	Aguda: 24 (100)	DF	DF	DF	DF	G1) 564.2 \pm 44.2 G2) 529.50 \pm 33.1
Sen, et al.(2015)	Corte transversal	38 (17/21)	Crónica: 38 (100)	Idiopática: 38 (100)	DF	DF	DF	548.8 \pm 42.1
Heinz, et al. (2012)	Corte transversal	30 (16/14)	Aguda: 30 (100)	Idiopática: 12 (40) No infecciosa: 16 (54) Infecciosa: 2 (7)	DF	DF	DF	Active: 645 \pm 62 Inactive: 582 \pm 36
Szepessy, et al. (2016)	Corte transversal	15 (8/7)	Crónica: 15 (100)	Idiopática: 15 (100)	2,648.4 \pm 121.44	38.5 \pm 2.32	41 \pm 3.97	543.5 \pm 35.99
Pillai, et al. (2015)	Serie de casos	13 (4/9)	Aguda: 7 (53.84) Crónica: 3 (23.07) Recurrente: 3 (23.07)	Idiopática: 12 (92.30) Infecciosa: 1 (7.69)	2,479.23 \pm 175.78	DF	DF	DF
Dikmetas, et al. (2022)	Corte transversal	64 (35/29)	Crónica: 30 (100)	No infecciosa: 30 (100)	2,124.9 \pm 417.4	45.2	38.4	DF
Brooks, et al. (1986)	Serie de casos	13 (10/3)	Aguda: 4 (13.33) Crónica: 22 (73.33) Recurrente: 4 (13.33)	Idiopática: 30 (100)	2,374.30 \pm 786.31	DF	DF	DF

Estudio (año)	Tipo de estudio	# ojos afectados (F/M)	Curso n (%)	Etiología n (%)	DCE media ± DE (cel/mm ²)	CV media ± DE (%)	HEX media ± DE (%)	GCC media ± DE (µm)
Ozer, et al. (2019)	Serie de casos	21 (13/8)	Crónica: 21 (100)	Idiopática: 21 (100)	2,228 ± 365	DF	DF	DF
Yilmaz, et al. (2023)	Casos y controles	30 (22/8)	Crónica: 30 (100)	No infecciosa: 30 (100)	3,335 ± 329	33 ± 5	58 ± 13	572 ± 27
Olsen, et al. (1981)	Serie de casos	15 (10/5)	Aguda: 6 (40) Recurrente: 9 (60)	Idiopática: 15 (100)	2,709 ± 243	DF	DF	DF
Vannas, et al. (1983)	Serie de casos	15 (5/10)	Acute: 10 (66.6) Recurrente: 5 (33.3)	Infecciosa: 15 (100)	2,487 ± 358	DF	DF	DF
Cankaya, et al. (2014)	Corte transversal	40 (DF/DF)	Acute: 20 (50) Recurrente: 20 (50)	No infecciosa: 40 (100)	DF	DF	DF	Aguda: 595.50 ± 39.5 Recurrente: 528.35 ± 19.1
Mocan, et al. (2011)	Corte transversal	40 (16/24)	Crónica: 40 (100)	Idiopática: 40 (100)	2,545 ± 234	39 ± 6	44.1 ± 6.2	MD
Setälä, et al. (1979)	Corte transversal	60 (32/28)	Aguda: 17 (28.3) Crónica 14 (23.3) Recurrente: 29 (48.3)	Idiopática: 45 (75) No infecciosa: 15 (25)	2,632 ± 405	DF	DF	DF
Turan, et al. (2012)	Corte transversal	85 (DF/DF)	Recurrente: 51 (100)	No infecciosa: 51 (100)	DF	DF	DF	544.65 ± 17.91

Estudio (año)	Tipo de estudio	# ojos afectados (F/M)	Curso n (%)	Etiología n (%)	DCE media \pm DE (cel/mm ²)	CV media \pm DE (%)	HEX media \pm DE (%)	GCC media \pm DE (μ m)
Alanko, et al. (1986)	Serie de casos	14 (8/6)	Crónica: 14 (100)	Infecciosa: 14 (100)	2,724 \pm 631	27.4 \pm 6.5	2.1 \pm 1.1	DF
Reijo, et al. (1983)	Serie de casos	14 (8/6)	Aguda: 14 (100)	Infecciosa: 14 (100)	2,496 \pm 409	DF	DF	DF
Choi, et al. (2016)	Corte transversal	42 (13/29)	Crónica: 17 (40.5) Recurrente: 4 (9.5) DF: 21 (50)	Infecciosa: 42 (100)	DF	DF	DF	DF

DF: datos faltantes, F: femenino, M: masculino, DCE: Densidad de células endoteliales, CV: coeficiente de variación, HEX: hexagonalidad, GCC: grosor central corneal.

6.2 RIESGO DE SESGO DENTRO DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS

Se aplicaron diferentes herramientas para la evaluación de los estudios de acuerdo con el diseño de cada uno. La lista de verificación Hassan Murad, et al. (28), aplicada a los reportes y series de casos que incluía 8 ítems, puntuó “incluido” para todos los estudios; sin embargo, uno de ellos tenía menor calidad frente a los demás ya que no se determinó de manera adecuada la exposición dentro del estudio. Por otra parte, los 25 estudios de corte transversal fueron evaluados con la herramienta de Hoy, et al. (29), en cada uno de ellos se consideró riesgo bajo de sesgo, dos de estos estudios puntuaron 7/10 ya que no contaban con muestreo que fuera una representación verdadera o cercana de la población objetivo, y en otro estudio porque no se definió caso; ninguno de los estudios incluidos describió la forma de selección aleatoria para elegir la muestra, o se realizó un censo, y solo en uno de ellos se consideró que incluyó una representación cercana de la población nacional con relación a variables relevantes, como la edad y el sexo. Para el estudio de casos y controles se usó la herramienta de CLARITY (30) todos los estudios puntuaron como “bajo riesgo” en los cinco ítems a evaluar. De igual forma se aplicó CLARITY(30) para el estudio de cohorte incluido, de los 8 ítems a considerar se identificó deficiencia en la evaluación de la exposición, no se estableció que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio y no se tenía confianza en la evaluación de la presencia o ausencia de factores pronósticos; sin embargo, dado el puntaje y recomendación de la herramienta de evaluación se incluyó este estudio (**Anexo 2**).

6.3 PARÁMETROS ENDOTELIALES Y GROSOR CORNEAL CENTRAL EN UVEÍTIS

Densidad de células endoteliales

Para el análisis de la densidad corneal endotelial, se incluyeron 22 estudios sobre un total de 1426 ojos; sin embargo, al aplicar el análisis de sensibilidad el número de estudios se disminuyó a 15 y se evaluaron 1017 ojos (**Anexo 3 y Figura 4**). En el metaanálisis se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de uveítis y el grupo control con una diferencia de medias estandarizada (DME) = - 0.93 (IC 95% -1.12, -0.74) ($P < 0.00001$), adicionalmente, se observó una moderada heterogeneidad estadísticamente significativa ($Q = 25.04$, $P 0.03$, $Tau^2 = 0.06$, $I^2 = 44\%$). En el análisis de sesgo de publicación se encontró que el *Funnel Plot* tenían una distribución aproximadamente simétrica y la prueba de Egger = -1542 ($P 0.123$) (**Figura 5C**).

Coefficiente de variación

Se incluyeron 8 estudios (679 ojos), de los cuales al aplicar el análisis de sensibilidad el número de estudios se disminuyó a 7 y se evaluaron 563 ojos (**Anexo 4 y Figura 4**). En el metaanálisis se encontró $DME = 0,66$ (IC 95% 0.47, 0.84) ($P < 0.00001$), con una baja heterogeneidad ($Q = 3.87$, $P = 0.15$, $Tau^2 = 0.03$, $I^2 = 0\%$) (**Figura 4**). Dado que la heterogeneidad era muy baja realizamos un análisis por efectos fijos encontrando resultados idénticos en el metaanálisis y heterogeneidad (**Anexo 5**).

Hexagonalidad

Se incluyeron 14 estudios (963 ojos); sin embargo, al aplicar el análisis de sensibilidad el número de estudios se disminuyó a 8 y se evaluaron 679 ojos (**Anexo 6 y Figura 4**). En el metaanálisis se encontró $DME = -0.68$ (IC 95% -0.85, -0.50) ($P < 0.00001$) (**Figura 4**), con una baja heterogeneidad ($Q = 5.17$, $P = 0.64$, $Tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0\%$). Dado que la heterogeneidad era muy baja realizamos un análisis por efectos fijos encontrando resultados idénticos en el metaanálisis y heterogeneidad (**Anexo 7**).

Grosor central de la córnea

En el metaanálisis del grosor central de la córnea se incluyeron 15 estudios sobre un total de 995 ojos, pero al realizar el análisis de sensibilidad el número de estudios se disminuyó a 12 y se evaluaron 813 ojos (**Anexo 8 y Figura 4**). En el metaanálisis no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de uveítis y el grupo control con una $DME = 0.01$ (IC 95%: -0.16, 0.18), con una moderada heterogeneidad no estadísticamente significativa ($Q = 15.80$, $P = 0.15$, $Tau^2 = 0.03$, $I^2 = 30\%$). En el análisis de sesgo de publicación se encontró que el *Funnel Plot* tenía una distribución aproximadamente simétrica y la prueba de Egger = -0.848 ($P = 0.397$) (**Figura 5B**).

Figura 4. Efectos de la uveítis sobre los parámetros endoteliales morfológicos

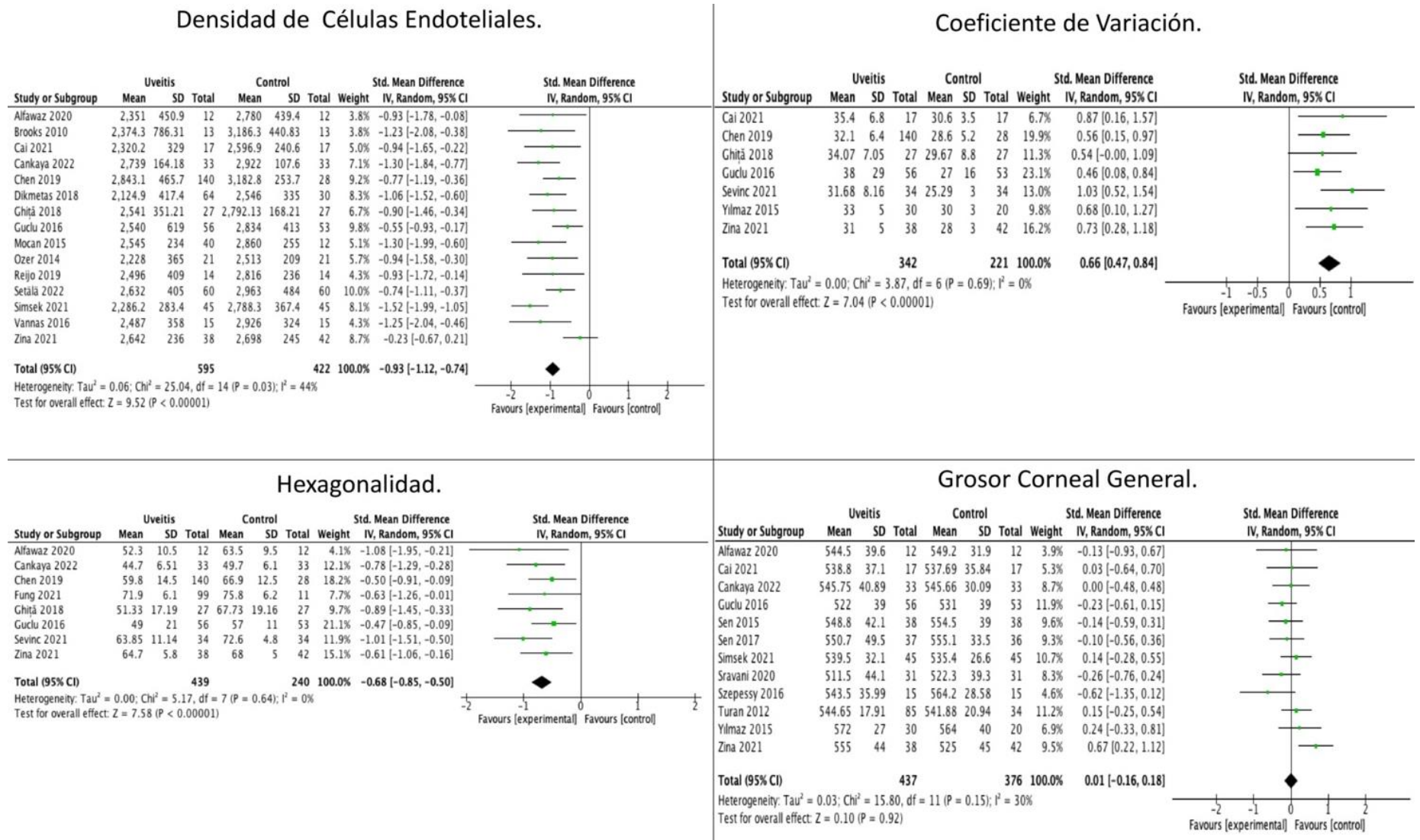
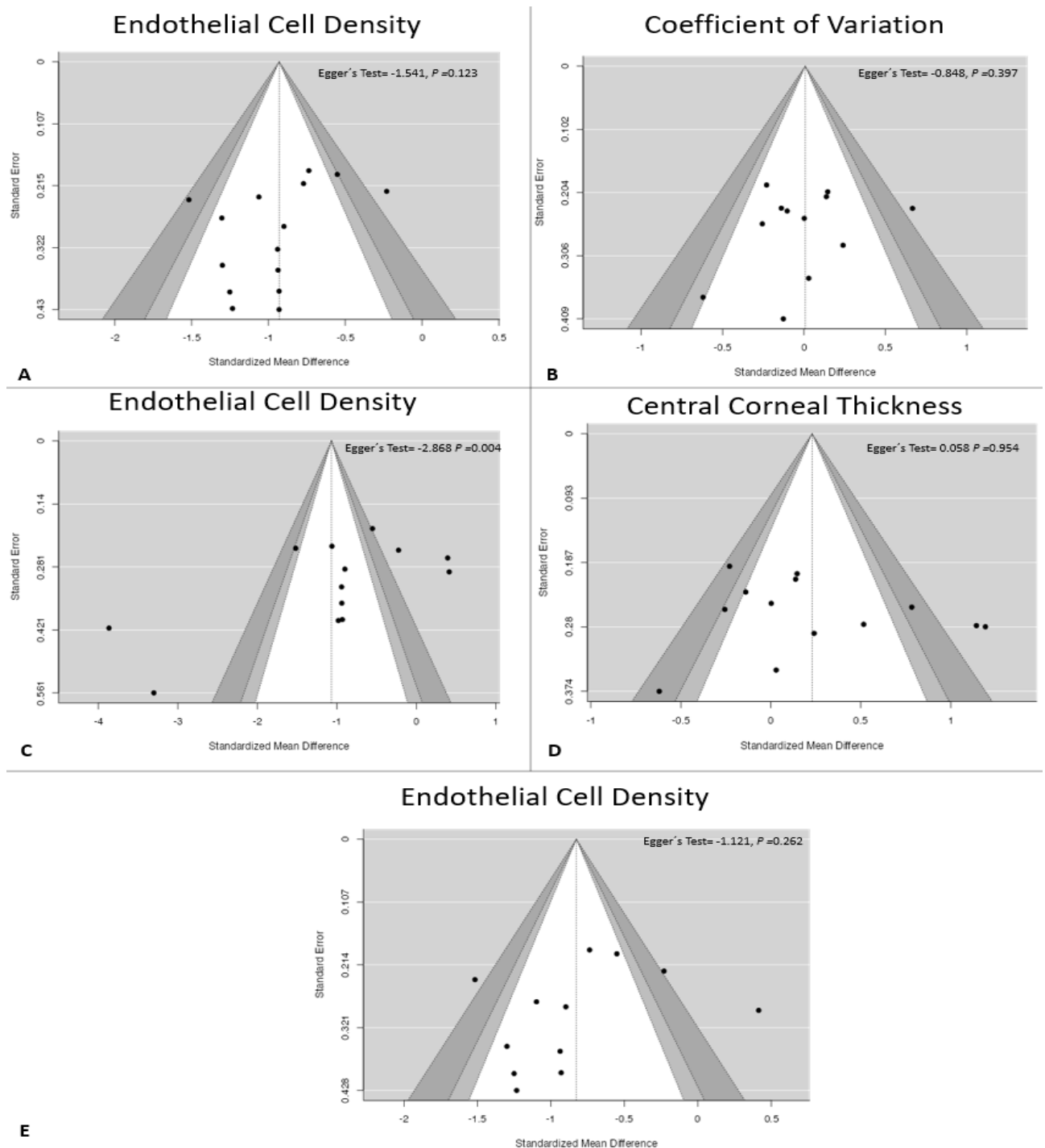


Figura 5. Funnel Plot



La figura muestra los análisis del sesgo de publicación realizados a los metaanálisis con más de 10 estudios. Los gráficos **A, B, C y D** muestran el gráfico para el metaanálisis de densidad de células endoteliales general, grosor central de la córnea general, densidad de células endoteliales al comparar la uveítis crónica vs la uveítis aguda-recurrente, de grosor central de la córnea al comparar la uveítis activa vs la uveítis inactiva. En ellos se muestra una distribución aproximadamente simétrica y una prueba de Egger no significativa para sesgos de publicación. **El gráfico E** muestra el metaanálisis de densidad de células endoteliales al comparar la uveítis activa vs la uveítis inactiva, se observa una distribución no simétrica en el *Funnel Plot* y una prueba de Egger con significancia estadística que demuestra sesgo de publicación.

6.4 EFECTO DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA EN PARÁMETROS ENDOTELIALES Y GROSOR CORNEAL

Densidad de células endoteliales

En el metaanálisis de densidad de células endoteliales se incluyeron 13 estudios sobre un total de 799 ojos, pero al realizar el análisis de sensibilidad el número de estudios se disminuyó a 12 y se evaluaron 733 ojos (**Anexo 9 y Figura 6**). El análisis por subgrupos mostró que la uveítis activa tuvo un menor número de células/mm² en comparación con los controles sanos DME = -0.98 (IC 95%: -1.25, -0.70) ($P < 0.0001$). Según la prueba Q, hubo una heterogeneidad moderada en los resultados ($Q = 19.28$, $P = 0.02$, $Tau^2 = 0.10$, $I^2 = 53\%$) (**Figura 6**). Por el contrario, en pacientes con uveítis inactivas no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con los controles sanos en el número de células/mm², $n = 159$; DME = -0.09 (IC 95%: -1.04; 0.85) ($P = 0.85$). Sin embargo, se debe tener en cuenta que, este grupo mostró una heterogeneidad alta ($Q = 7.56$, $P = 0.006$, $Tau^2 = 0.40$, $I^2 = 87\%$) (**Figura 6**). En cuanto al análisis de subgrupos, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre la uveítis activa vs la inactiva ($P = 0.08$) (**Figura 6**). En el análisis de sesgo de publicación se observa una distribución no simétrica en el *Funel Plot* y una prueba de Egger = -2868 ($P = 0.004$) (**Figura 5C**).

Coefficiente de variación

El análisis por subgrupos mostró que la uveítis activa tuvo un mayor coeficiente de variación que fue estadísticamente significativo en comparación con los controles sanos DME = 1.15 (IC 95%: 0.35, 1.94) ($P = 0.005$). Según la prueba Q, hubo heterogeneidad alta ($Q = 108.9$, $P < 0.00001$, $Tau^2 = 1.19$, $I^2 = 94\%$), (**Figura 6**). De manera similar, en los pacientes con uveítis inactivas el coeficiente de variación fue estadísticamente significativo en comparación con los controles, DME = 0.71 (IC 95%: 0.34, 1.09) ($P = 0.0004$). Pero se debe tener en cuenta que, este grupo presentó heterogeneidad moderada ($Q = 3.61$, $P = 0.16$, $Tau^2 = 0.06$, $I^2 = 45\%$) (**Figura 6**). Y en el análisis de subgrupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la uveítis activa vs la inactiva ($P = 0.34$) (**Figura 6**).

Hexagonalidad

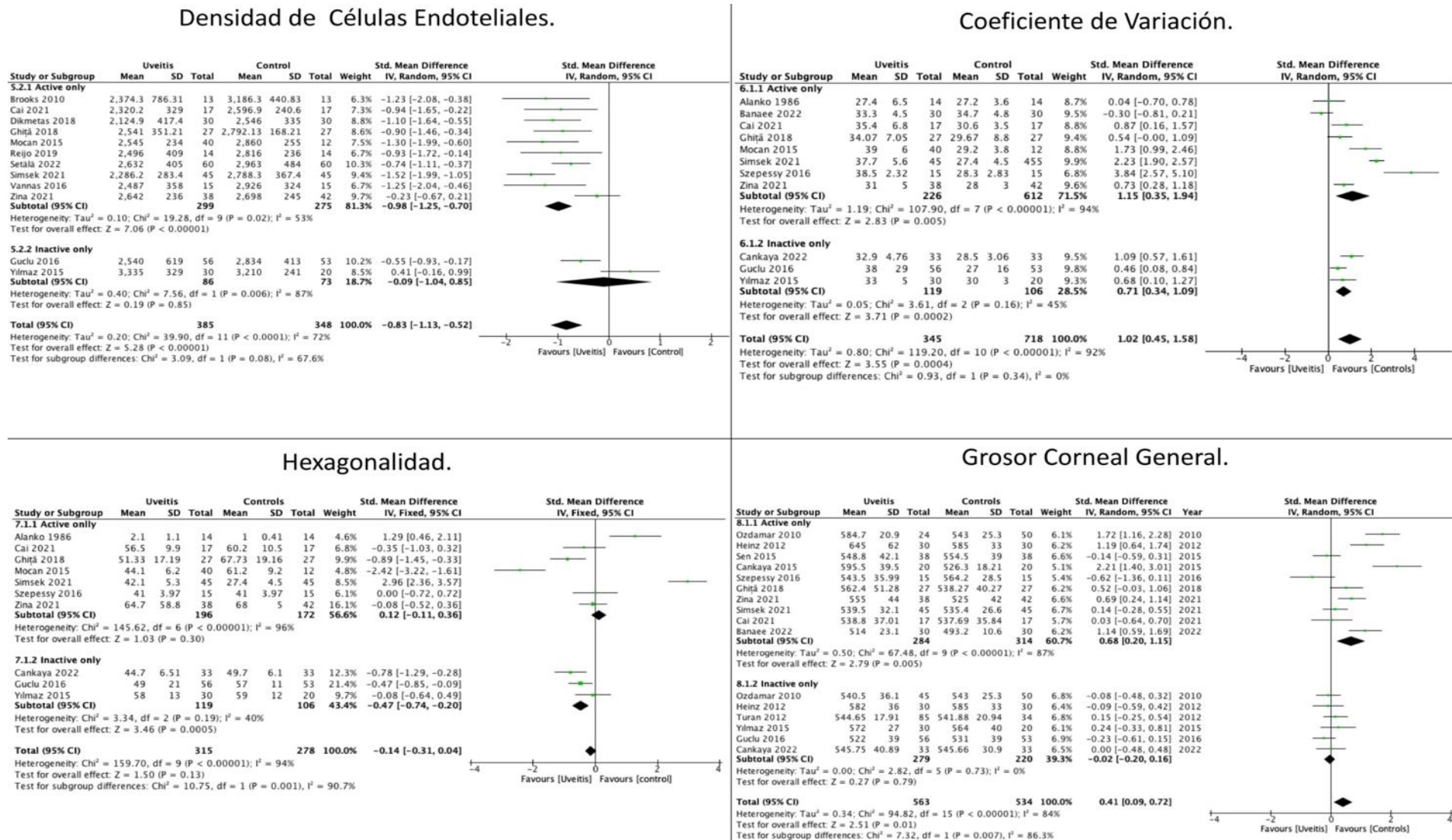
La uveítis activa tuvo una hexagonalidad que no fue estadísticamente significativa diferente en comparación con los controles sanos DME = 0.12 (IC 95%: -0.11, 0.36) ($P = 0.30$). Según la prueba

Q, hubo heterogeneidad alta ($Q = 1145.62$, $P < 0.00001$, $I^2 = 96\%$), (**Figura 6**). En cuanto a la uveítis inactiva la hexagonalidad fue más baja que los controles sanos siendo estadísticamente significativa, $DME = -0.47$ (IC 95%: -0.74, -0.20) ($P = 0.0005$). Sin embargo, se debe tener en cuenta que, este grupo tiene heterogeneidad moderada ($Q = 3.34$, $P = 0.19$, $I^2 = 40\%$) (**Figura 6**). En cuanto al análisis de subgrupos, se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre la uveítis activa vs la inactiva ($P = 0.001$) (**Figura 6**).

Grosor Central de la Córnea

La uveítis activa tuvo un mayor grosor que los controles sanos siendo estadísticamente significativa $DME = 0.68$ (IC 95%: 0.20 – 1.15) ($P = 0.005$). En este caso, la heterogeneidad fue alta ($Q = 67.548$, $P < 0.00001$, $Tau^2 = 0.50$, $I^2 = 87\%$) (**Figura 6**). En cuanto a la uveítis inactiva evidenció diferencias estadísticamente significativas frente a los controles sanos, $DME = -0.02$ (IC 95%: -0.20, 0.16) y su heterogeneidad fue baja ($Q = 2.82$, $P = 0.76$, $Tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0\%$) (**Figura 6**). Respecto al análisis de subgrupos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la uveítis activa vs la inactiva ($P = 0.007$) (**Figura 6**). En el análisis de sesgo de publicación se encontró una distribución simétrica en el *Funel Plot* y una prueba de Egger = 0.058 ($P = 0.954$) (**Figura 5D**).

Figura 6. Efecto de la actividad inflamatoria



6.5 EFECTO DEL CURSO DE LA UVEÍTIS EN LOS PARÁMETROS ENDOTELIALES Y GROSOR CORNEAL

Densidad de células endoteliales

En la comparación de la densidad de células endoteliales no hubo diferencias entre la uveítis aguda y los controles sanos DME = -0.38 (IC 95% -1.0, 0.23) (P 0.22). Sin embargo, hubo una diferencia estadísticamente significativa al comparar el grupo crónico-recurrente con controles sanos DME = -1.35 (IC 95% -2.03, -0.67) (P < 0.001) (**Figura 7**). La diferencia entre los subgrupos fue significativa (P = 0.04) y hubo heterogeneidad alta tanto en agudos (Q = 14.01, p = 0.003, Tau^2 = 0.30, I^2 = 79%) como en crónicos-recurrentes (Q = 126.54, p < 0.00001, Tau^2 = 0.97, I^2 = 92%). En el análisis de sesgo de publicación se encontró una distribución simétrica en el *Funel Plot* y una prueba de Egger = -1.121 (P 0.262) (**Figura 5E**)

Coefficiente de Variación

En el metaanálisis de densidad de coeficiente de variación se incluyeron 10 estudios sobre un total de 589 ojos, pero al realizar el análisis de sensibilidad el número de estudios se disminuyó a 9 y se evaluaron 559 ojos (**Anexo 10 y Figura 7**). Al comparar la uveítis activa y los controles sanos no se observaron diferencias (P 0.28) y presentaron alta heterogeneidad (Q = 13.33, P 0.001, Tau^2 = 0.40, I^2 = 85%) (**Figura 7**). Sin embargo, sí se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la uveítis crónica-recurrente y los controles sanos DME = 0.87 (IC 95% 0.33, 1.42) (P < 0.001), donde también hubo alto grado de heterogeneidad (Q = 29.44, P < 0.0001, Tau^2 = 0.38, I^2 = 83%). El análisis de subgrupos en el coeficiente de variación no mostro diferencias entre los grupos (P 0.35).

Hexagonalidad

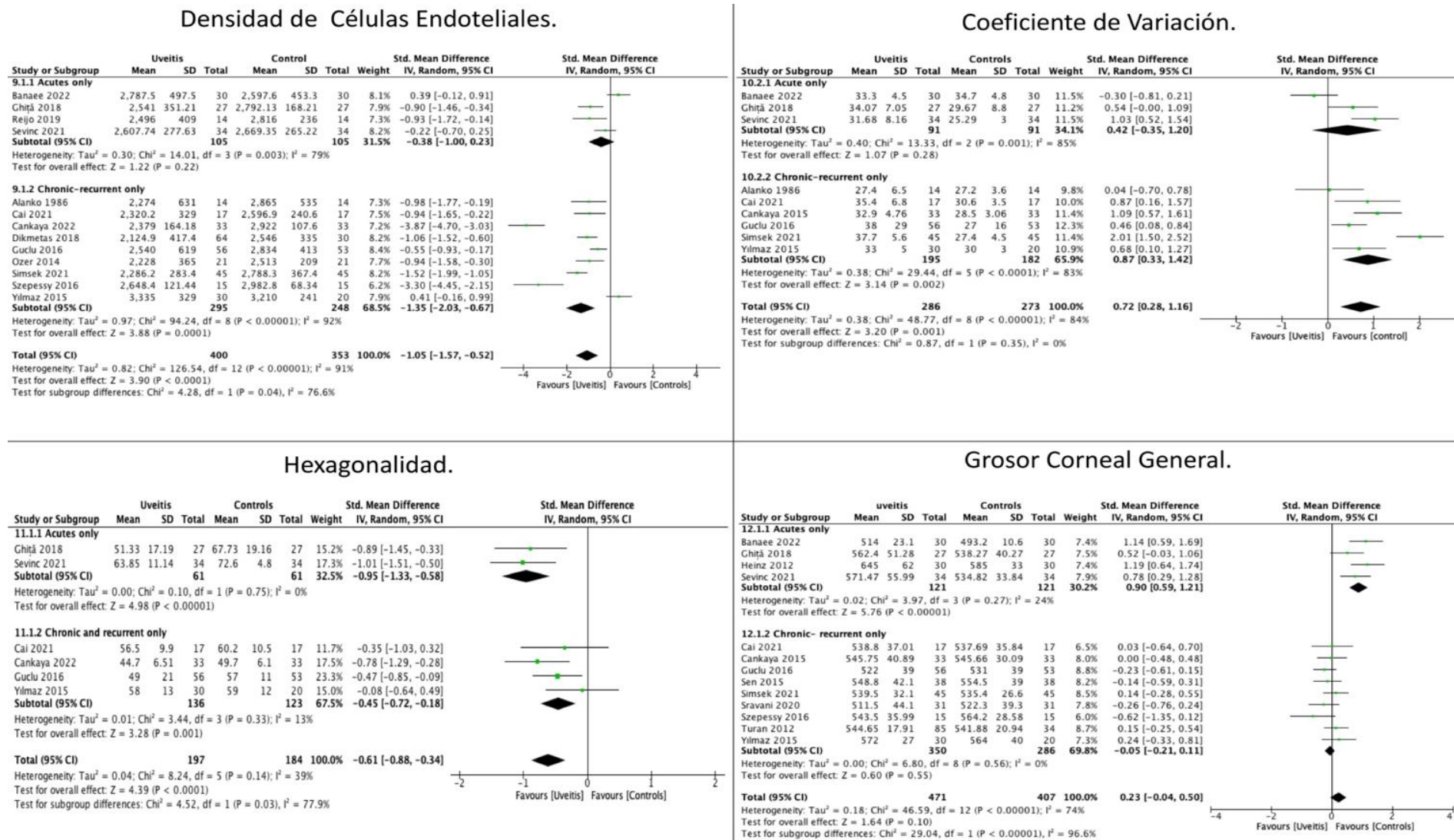
Para hexagonalidad, todos los cursos de uveítis muestran diferencias en comparación con los controles, la uveítis activa aguda evidenció DME = -0.95 (IC 95% -1.33, -0.58) (P 0.0001), con bajo grado de heterogeneidad en aguda (Q = 0.10, P 0.75, Tau^2 = 0.00, I^2 = 0%) y la crónica-recurrente DME = -0.45 (IC 95% -0.88, -0.34) (P 0.001), con un bajo grado (Q =

3.44, P 0.33, $Tau^2 = 0.01$, $I^2 = 13\%$). En el análisis por subgrupos la uveítis aguda reduce hexagonalidad más que la crónica o recurrente (P 0.03) (**Figura 7**).

Grosor Central de la Córnea

En cuanto al grosor corneal, la uveítis aguda presentó un valor mayor que los controles sanos $DME = 0.90$ (IC 95% 0.59, 1.21) ($P < 0.001$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la uveítis crónico-recurrente en comparación con los controles sanos $DME = -0.05$ (IC 95% -0.21, 0.11) (P 0.55). La comparación en los valores de grosor corneal entre los subgrupos fue estadísticamente significativa ($P < 0.001$) (**Figura 7**).

Figura 7. Efecto del curso de la uveítis



6.6 EFECTO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y LA CIRUGÍA DE CATARATA UVEÍTICA EN LOS PARÁMETROS ENDOTELIALES Y DE GROSOR CORNEAL.

En la revisión sistemática realizada, se identificaron un total de 20 artículos que describieron la PIO dentro de los estudios incluidos (**Tabla 3**). Estos estudios proporcionaron información sobre la variación de la PIO en relación con diferentes condiciones o intervenciones; sin embargo, no reportaban su relación con los parámetros endoteliales ni el grosor corneal. Los datos proporcionados de estas variables no se meta-analizaron dadas las características de los datos presentados en los estudios. En el estudio realizado por Simsek et al. se observó que la PIO fue significativamente mayor en los ojos afectados por uveítis en comparación con los ojos sin uveítis y los ojos de control. Los resultados mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la PIO entre los grupos ($P < 0,05$). Estos hallazgos indican que la presencia de uveítis está asociada con un aumento en la presión intraocular en comparación con los ojos sin esta condición. Por el contrario, varios estudios presentaron resultados que indican la ausencia de una diferencia estadísticamente significativa en la PIO entre los grupos de uveítis y otros grupos.

En relación con los parámetros endoteliales, los estudios de Guclu, et al. y Alfawaz, et al. encontraron asociaciones entre la PIO y los parámetros de las células endoteliales en pacientes con uveítis. Guclu, et al. descubrieron que el aumento de la PIO durante la actividad de la uveítis generaba mayor coeficiente de variación y disminución en la densidad de células endoteliales, este último también fue descrito por Alfawaz, et al. Estos hallazgos sugieren que la PIO elevada puede estar asociada con un deterioro en la salud de las células endoteliales en pacientes con uveítis. Finalmente, se establecen teorías, como en los casos de los estudios realizados por Cai, et al. así como Agra, et al., donde se plantea que el adelgazamiento de la córnea puede ser resultado de elevaciones repetidas de la PIO, o subestimar la medición de la PIO por tonometría de aplanación de Goldmann.

En relación con la cirugía de cataratas, es importante destacar que pocos estudios abordan este tema. Sin embargo, Szepessy, et al. señalan que, en el pasado, la cirugía de cataratas era la principal causa de pérdida de células endoteliales en pacientes con uveítis de Fuchs, pero su impacto ha disminuido con los avances en la cirugía moderna de cataratas. Además, el estudio de Mocan et al. no encontró diferencias significativas en la edad media entre los pacientes con uveítis de Fuchs no operados de cataratas y los controles normales ($P 0.295$). Por el contrario, el estudio de Alfawaz, et al. describe que la densidad de células endoteliales central era menor en los ojos que habían sido sometidos a cirugía de cataratas, glaucoma o ambos. Por último, en el estudio de Cai, et al., se observó el signo

de Amsler-Verrey en un sujeto con catarata subcapsular que se sometió a una cirugía de cataratas no complicada.

Tabla 3. Presión intraocular y parámetros estructurales y morfológicos endoteliales.

Estudio (año)	PIO grupo uveítis	PIO grupo sin uveítis	DEC media ± DE (cel/mm2)	CV media ± DE (%)	HEX media ± DE (%)	GEC media ± DE (µm)
Fung, et al. (2021)	19.4±5.5	DF	3,510 ± 331.2	24.4 ± 2.5	71.9 ± 6.1	DF
Zina, et al. (2021)	12 ± 1,4	DF	2,642 ± 236	31 ± 5	64.7 ± 5.8	555 ± 44
Simsek, et al. (2021)	17.7±3.6	14.2 ± 2.3	2,286.2 ± 283.4	37.7 ± 5.6	42.1 ± 5.3	539.5 ± 32.1
Sevinc, et al. (2021)	15.71 ± 7.06	15.91 ± 2.64	2,607.74 ± 277.63	31.68 ± 8.16	63.85 ± 11.14	571.47 ± 55.99
Sravani, et al. (2020)	14 (IQR 12 a 16)	DF	DF	DF	DF	511.5 ± 44.1
Alfawaz, et al. (2016)	19.7 ± 6.6	DF	2,351 ± 450.9	34.7 ± 8.0	52.3 ± 10.5	544.5 ± 39.6
Guclu, et al. (2019)	14.4 ± 2.7	14.0 ± 2.8	2,540 ± 619	38 ± 29	49 ± 21	522 ± 39
Cetin, et al. (2022)	14.7 ± 4.2	16.8 ± 2.6	2,971 ± 163	26.1 ± 4.2	67.7 ± 4.5	558.7 ± 27.8
Sen, et al. (2018)	12.9 ± 3.3	13.9 ± 3.1	DF	DF	DF	550.7 ± 49.5
Cai, et al. (2022)	16.8 ± 3.3	17.4 ± 2.7	2,320.2 ± 329.	35.4 ± 6.8	56.5 ± 9.9	538.80 ± 37.01
Banaee, et al. (2016)	12 ± 1.7	12 ± 1.7	2,787.5 ± 497.5	33.3 ± 4.5	DF	514.0 ± 23.1
Ozdamar, et al. (2010)	G1) 13.1 ± 1 G2) 12.6 ± 3.4	14.3 ± 3.6	DF	DF	DF	G1) 584.7 ± 20.9 G2) 540.5 ± 36.1
Agra, et al. (2014)	G1) 10.8 ± 4.5 G2) 12.27 ± 3	DF	DF	DF	DF	G1) 564.2 ± 44.2 G2) 529.50 ± 33.1
Sen, et al. (2015)	13.1 ± 4.3	14.6 ± 3.4	DF	DF	DF	548.8 ± 42.1

Estudio (año)	PIO grupo uveítis	PIO grupo sin uveítis	DEC media ± DE (cel/mm ²)	CV media ± DE (%)	HEX media ± DE (%)	GEC media ± DE (µm)
Heinz, et al. (2012)	G1: 14.3 ± 5.8 G2: 17 ± 6.2	G1: 17.6 ± 4.3 G2: 17.3 ± 2.9	DF	DF	DF	Active: 645 ± 62 Inactive: 582 ± 36
Szepessy, et al. (2016)	15.7 ± 2.05	13.3 ± 1.33	2,648.4 ± 121.44	38.5 ± 2.32	41 ± 3.97	543.5 ± 35.99
Ozer, et al. (2019)	15 ± 2	15 ± 2	2,228 ± 365	DF	DF	DF
Cankaya, et al. (2014)	G1: 19.87 ± 2.92 G2: 15.89 ± 2.58	5.59 ± 2.74	DF	DF	DF	Aguda: 595.50 ± 39.5 Recurrente: 528.35 ± 19.1
Setälä, et al. (1979)	12.3	15	2,632 ± 405	DF	DF	DF
Turan, et al. (2012)	13.58 ± 1.66	13.13 ± 1.77	DF	DF	DF	544.65 ± 17.91

DF: datos faltantes

DISCUSIÓN

El endotelio corneal normal es una monocapa de células hexagonales regulares en tamaño y forma. Bajo situaciones especiales o de estrés, se ha evidenciado que puede presentarse una pérdida de células endoteliales. Para preservar la función de barrera semipermeable, las células restantes intentan llenar los espacios muertos cambiando su tamaño (polimegatismo) y forma (pleomorfismo) (17) (35). Se han llevado a cabo varios estudios para examinar cómo la uveítis anterior afecta los parámetros endoteliales corneales y el grosor corneal central. Algunos de estos estudios indican que la presencia de uveítis se asocia con una disminución significativa en la densidad de células endoteliales, un aumento en el coeficiente de variación y una disminución en la hexagonalidad en comparación con pacientes sin esta enfermedad (5,36,37), así como un mayor grosor corneal central (38). Sin embargo, otros estudios no han encontrado dichas diferencias (39–41). Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, la variedad de hallazgos y el no consenso de la información destaca la importancia de esta revisión y metaanálisis para aclarar el efecto de la inflamación en la cámara anterior sobre el endotelio.

Cuando se compararon controles sanos, con uveítis se encontró que el grupo de uveítis tenía significativamente menos densidad de células endoteliales, mayor coeficiente de variación y menos hexagonalidad. Existen múltiples razones posibles por las cuales la uveítis se asocia con daño endotelial, incluido el daño directo de las células inflamatorias y las proteínas en el humor acuoso. Alfawaz et al. encontraron que los niveles más altos de turbidez o “flare” en la cámara anterior (un reflejo del aumento de los niveles de proteínas) medidos por fotometría de láser se asociaron significativamente con una densidad de células endoteliales más baja, pero no con la celularidad de la cámara anterior (2). Se encontró que la uveítis activa se asoció con una densidad de células endoteliales más baja, un coeficiente de variación más alto y una mayor hexagonalidad, mientras que la uveítis inactiva solo se asoció con la hexagonalidad más baja en comparación con los controles sanos. Esto sugiere que los cambios endoteliales en la uveítis activa pueden ser transitorios.

Es esencial señalar el número limitado de estudios con solo pacientes inactivos y la alta heterogeneidad entre ellos (>87%). Los estudios longitudinales con seguimientos más extensos que investiguen los parámetros endoteliales durante los períodos inactivos ayudarán a aclarar esto. Además, no se dispuso de información completa sobre el grado de celularidad de la cámara anterior o los precipitados queráticos para estudiar el efecto de las células en contacto directo con el endotelio y para determinar si existen diferencias en las variables corneales y el grosor de la corneal entre los precipitados queráticos granulomatosos o no granulomatosos. Los pacientes con uveítis a menudo

están expuestos al uso a largo plazo de corticosteroides (tópicos o sistémicos) (42,43), que pueden conducir a complicaciones comunes como cataratas y glaucoma. La variación en la PIO y los procedimientos quirúrgicos intraoculares también son comunes en pacientes con uveítis. El efecto de la PIO sobre el endotelio está bien establecido, y se ha informado que tanto el glaucoma de ángulo abierto como el glaucoma agudo de ángulo cerrado dañan las células endoteliales (44–47). La duración de la PIO elevada se ha asociado con este daño, ya que el glaucoma de tensión normal tiene densidad de células endoteliales normal (45).

Aunque no fue posible investigar la duración de la PIO elevada, creemos que la PIO desempeña un papel vital en el daño endotelial en las uveítis hipertensivas, como las herpéticas. Por lo tanto, el control de la PIO debe ser objetivo en el tratamiento de pacientes con uveítis. Esto no solo se debe al daño glaucomatoso que puede generar (48), sino también a la importancia de la preservación del endotelio corneal. Sin embargo, debido a los criterios de exclusión la cirugía intraocular no fue considerada una variable, por lo que no fue posible estimar si hubo diferencias en los parámetros endoteliales entre los pacientes con uveítis con o sin cirugía. Finalmente, sugerimos llevar a cabo más estudios en estos pacientes y ser más claros en la presentación de datos para poder realizar metanálisis en futuros estudios.

En el subanálisis por curso de uveítis, encontramos que los episodios agudos de uveítis no mostraron diferencias en la densidad de células endoteliales y coeficiente de variación en comparación con los controles, mientras que el grosor corneal sí fue significativamente mayor que los sanos y crónicos recurrentes. Recomendamos tener precaución al analizar el subgrupo de curso en hexagonalidad puesto que la uveítis aguda fue significativamente menor, pero lo anterior se basó en sólo dos estudios. Por otro lado, la uveítis crónica-recurrente mostró diferencias significativas en densidad de células endoteliales, coeficiente de variación y hexagonalidad. Aunque no pudimos medir la duración de la uveítis, suponemos que esto puede atribuirse a la exposición crónica a la inflamación. Estudios recientes han informado que el síndrome de uveítis de Fuchs (un tipo crónico de uveítis de bajo grado) tiene densidad de células endoteliales, coeficiente de variación y hexagonalidad más bajos que el ojo contralateral o los controles sanos (37,38,49).

De forma interesante vemos que los resultados en cuanto al grosor central de la córnea fueron mayores en pacientes con uveítis activa y aguda, uveítis inactiva y uveítis crónica-recurrentes comparado con los controles sanos, por lo cual creemos que estos resultados pueden ser explicados por las alteraciones en la permeabilidad endotelial, sin embargo, se necesitan estudios para analizar esta suposición. Nos llama la atención el gran parecido en estos resultados con lo que ocurre en pacientes

con uveítis posterior aguda y el grosor de la capa de fibras nerviosas donde en momentos de actividad de la enfermedad hay cambios en el grosor de las capas de la retina convirtiéndolas más gruesas (50,51). Para el caso del seguimiento de pacientes con glaucoma uveítico y los cambios descritos, existen recomendaciones para determinar la evolución de la enfermedad en momentos de inactividad puesto que estas mediciones pueden ser sesgadas impidiendo un adecuado control (52). Este comportamiento debe estudiarse en futuros estudios cuando se esté evaluando la PIO o cuando se tomen estas pruebas para tomar decisiones quirúrgicas sobre los valores de grosor central de la córnea.

Nuestro análisis tiene algunas limitaciones. En primer lugar, la heterogeneidad en el tipo de dispositivos utilizados para evaluar las variables endoteliales entre los estudios. Para abordar este problema, se utilizó DME para agrupar los cambios en los datos continuos de las variables endoteliales que se midieron con diferentes equipos en los estudios. Segundo, todos los estudios incluidos en el metaanálisis eran observacionales, lo que puede haber introducido un sesgo. Para abordar este problema, se realizó una evaluación de la calidad de estos a través del análisis de sensibilidad para excluir aquellos estudios con baja calidad y valores extremos. Tercero, hubo heterogeneidad en el estado de actividad de la enfermedad y el curso de la enfermedad, esto explicado por el limitado número de estudios que había en el análisis por subgrupos, por lo cual se recomienda ampliar la evidencia disponible en este campo para confirmar o rechazar nuestros hallazgos y se recomienda tener precaución al usar estos resultados del análisis por subgrupos. Sin embargo, este enfoque proporciona una mayor comprensión del impacto de la uveítis anterior en sus distintos momentos (activo vs inactivo; crónico vs agudo-recurrente) sobre los parámetros endoteliales corneales y mejorar la fiabilidad de las conclusiones del estudio. En cuarto lugar, reconocemos que se probablemente el tener un personal tan experto pudo generar algún sesgo a la hora de incluir estudios. Otra limitación importante del estudio, fue la selección de controles puesto que en algunos estudios se tomó el ojo contralateral de paciente con uveítis como el control, pero en la mayoría de los estudios se contempló que esta es una limitación que no cobra una especial relevancia al tener análisis de coeficiente de correlación intraclase que permitían determinar el grupo control como válido. Finalmente, la edad de los pacientes era muy variable incluyéndose pacientes de todas las edades incluso pediátricos; esto puede verse como un sesgo, pero, consideramos es una fortaleza puesto que permite tener una perspectiva más amplia y general del verdadero efecto de la uveítis en todos los grupos etarios.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta los resultados podemos afirmar que hay una relación negativa de la uveítis en el endotelio corneal y el grosor de la córnea. Estos cambios pensamos que pueden ser transitorios; sin embargo, si los estados inflamatorios se perpetúan pueden generar cambios permanentes sobre las variables del endotelio de la córnea. Nuestros hallazgos generan nuevas dudas sobre los sesgos que se pueden estar teniendo en la medición de la presión intraocular y también en las decisiones de cirugías refractivas en estos pacientes. El impacto de la cirugía de catarata en las células y los valores endoteliales en la uveítis activa y aguda requieren más investigación. Recomendamos tener especial atención con los pacientes que tienen uveítis activas y agudas a la hora de hacer mediciones de presión intraocular. Por otra parte, se debe considerar el tratamiento oportuno en pacientes con uveítis con el fin de cambiar el curso de la enfermedad y no perpetuar los cambios en el endotelio corneal. Se necesitan más estudios prospectivos analizando el endotelio y el grosor corneal, que además analicen detenidamente las diferencias que pueden presentarse en pacientes con uveítis infecciosas y no infecciosas para entender mejor el impacto de esta característica en los pacientes.

REFERENCIAS

1. Zierhut M, Pavesio C, Ohno S, Orefice F, Rao NA, editores. Intraocular Inflammation [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016 [citado 1 de junio de 2023]. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-540-75387-2>
2. Alfawaz AM, Holland GN, Yu F, Margolis MS, Giacconi JA, Aldave AJ. Corneal Endothelium in Patients with Anterior Uveitis. *Ophthalmology*. agosto de 2016;123(8):1637-45.
3. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the Worldwide Epidemiology of Uveitis. *Eur J Ophthalmol*. septiembre de 2013;23(5):705-17.
4. Bertrand P jean, Jamilloux Y, Kodjikian L, Errera MH, Perard L, Pugnet G, et al. Quality of life in patients with uveitis: data from the ULISSE study (Uveitis: cLIInical and medico-economic evaluation of a Standardised Strategy for the Etiological diagnosis). *Br J Ophthalmol*. julio de 2021;105(7):935-40.
5. Chen X, Shao Y, Wu SN, Zhou SB. Potential Factors of Corneal Endothelial Cells for Progression in Children with Uveitis. Xu Y, editor. *Dis Markers*. 28 de diciembre de 2021;2021:1-10.
6. García-Aparicio Á, García De Yébenes MJ, Otón T, Muñoz-Fernández S. Prevalence and Incidence of Uveitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmic Epidemiol*. 2 de noviembre de 2021;28(6):461-8.
7. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. septiembre de 2005;140(3):509-16.
8. Shamdas M, Bassilious K, Murray PI. Health-related quality of life in patients with uveitis. *Br J Ophthalmol*. septiembre de 2019;103(9):1284-8.
9. E.Cunningham ET, Zierhut M. Vision Loss in Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 18 de agosto de 2021;29(6):1037-9.
10. de Smet MD, Taylor SRJ, Bodaghi B, Miserocchi E, Murray PI, Pleyer U, et al. Understanding uveitis: The impact of research on visual outcomes. *Prog Retin Eye Res*. noviembre de 2011;30(6):452-70.
11. Al-Ani HH, Sims JL, Tomkins-Netzer O, Lightman S, Niederer RL. Vision loss in anterior uveitis. *Br J Ophthalmol*. diciembre de 2020;104(12):1652-7.
12. Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology*. diciembre de 2004;111(12):2299-306.
13. Invernizzi A, Cozzi M, Staurengi G. Optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography in uveitis: A review. *Clin Experiment Ophthalmol*. abril de 2019;47(3):357-71.
14. Mergler S, Pleyer U. The human corneal endothelium: New insights into electrophysiology and ion channels. *Prog Retin Eye Res*. julio de 2007;26(4):359-78.

15. Riley MV, Winkler BS, Starnes CA, Peters MI, Dang L. Regulation of corneal endothelial barrier function by adenosine, cyclic AMP, and protein kinases. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* octubre de 1998;39(11):2076-84.
16. Sugar A. Clinical specular microscopy. *Surv Ophthalmol.* julio de 1979;24(1):21-32.
17. Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Curr Eye Res.* enero de 1985;4(6):671-8.
18. Lass JH, Benetz BA, Gal RL, Kollman C, Raghinaru D, Dontchev M, et al. Donor Age and Factors Related to Endothelial Cell Loss 10 Years after Penetrating Keratoplasty. *Ophthalmology.* diciembre de 2013;120(12):2428-35.
19. Lass JH. Endothelial Cell Density to Predict Endothelial Graft Failure After Penetrating Keratoplasty. *Arch Ophthalmol.* 1 de enero de 2010;128(1):63.
20. Donor Age and Corneal Endothelial Cell Loss 5 Years after Successful Corneal Transplantation. *Ophthalmology.* abril de 2008;115(4):627-632.e8.
21. Dimasi DP, Hewitt AW, Kagame K, Ruvama S, Tindyebwa L, Llamas B, et al. Ethnic and Mouse Strain Differences in Central Corneal Thickness and Association with Pigmentation Phenotype. Chakravarti S, editor. *PLoS ONE.* 10 de agosto de 2011;6(8):e22103.
22. Francis BA, Varma R, Chopra V, Lai MY, Shtir C, Azen SP. Intraocular Pressure, Central Corneal Thickness, and Prevalence of Open-Angle Glaucoma: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol.* noviembre de 2008;146(5):741-6.
23. Lee BL, Wilson MR. Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) commentary: *Curr Opin Ophthalmol.* abril de 2003;14(2):74-7.
24. Anesi S, Metzinger JL, Cerón O, Foster CS, editores. *Uveitic glaucoma.* New York: Nova Biomedical; 2016. 187 p. (Eye and vision research developments).
25. Guclu H, Gurlu V. Comparison of corneal endothelial cell analysis in patients with uveitis and healthy subjects. *Int Ophthalmol.* febrero de 2019;39(2):287-94.
26. Banaee T, Shafiee M, Alizadeh R, Naseri MH. Changes in Corneal Thickness and Specular Microscopic Indices in Acute Unilateral Anterior Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 3 de mayo de 2016;24(3):288-92.
27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* septiembre de 2021;74(9):790-9.
28. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid-Based Med.* abril de 2018;23(2):60-3.
29. Hoy D, Brooks P, Woolf A, Blyth F, March L, Bain C, et al. Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *J Clin Epidemiol.* septiembre de 2012;65(9):934-9.

30. CLARITY Group MU. Tool to Assess Risk of Bias in Case Control Studies [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.distillersr.com/resources/methodological-resources/tool-to-assess-risk-of-bias-in-case-control-studies-distillersr>
31. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de marzo de 2021;n71.
32. Institute for Statistics and Mathematics W (Wirtschaftsuniversität W. The Comprehensive R Archive Network [Internet]. The Comprehensive R Archive Network. Disponible en: <https://cran.r-project.org>
33. Ayorinde AA, Williams I, Mannion R, Song F, Skrybant M, Lilford RJ, et al. Assessment of publication bias and outcome reporting bias in systematic reviews of health services and delivery research: A meta-epidemiological study. Mathes T, editor. *PLOS ONE*. 30 de enero de 2020;15(1):e0227580.
34. Jamovi [Internet]. Disponible en: <https://www.jamovi.org>.
35. AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. 2020-2021 BASIC AND CLINICAL SCIENCE COURSE (BCSC), COMPLETE SET. S.I.: AMER ACADEMY OF OPHTHALMO; 2020. (8).
36. Zina S, Khochtali S, Sayadi S, Ksiao I, Abroug N, Khairallah M. Résultats de la microscopie spéculaire au cours des uvéites actives. *J Fr Ophtalmol*. septiembre de 2021;44(7):981-8.
37. Sravani Ng, Mohamed A, Chaurasia S, Durgam S, Murthy S. Corneal endothelium in unilateral Fuchs heterochromic iridocyclitis. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(3):447.
38. Sen E, Ozdal P, Balikoglu-Yilmaz M, Nalcacioglu Yuksekkaya P, Elgin U, Tirhiş MH, et al. Are There Any Changes in Corneal Biomechanics and Central Corneal Thickness in Fuchs' Uveitis? *Ocul Immunol Inflamm*. 2 de septiembre de 2016;24(5):561-7.
39. Alanko HI, Vuorre I, Saari KM. Characteristics of corneal endothelial cells in Fuchs' heterochromic cyclitis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 27 de mayo de 2009;64(6):623-31.
40. Olsen T. TRANSIENT CHANGES IN SPECULAR APPEARANCE OF THE CORNEAL ENDOTHELIUM AND IN CORNEAL THICKNESS DURING ANTERIOR UVEITIS. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 27 de mayo de 2009;59(1):100-9.
41. Vannas A, Ahonen R, Makitie J. Corneal Endothelium in Herpetic Keratouveitis. *Arch Ophthalmol*. 1 de junio de 1983;101(6):913-5.
42. Roberti G, Oddone F, Agnifili L, Katsanos A, Michelessi M, Mastropasqua L, et al. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol*. julio de 2020;65(4):458-72.
43. Black RJ, Hill CL, Lester S, Dixon WG. The Association between Systemic Glucocorticoid Use and the Risk of Cataract and Glaucoma in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Wallace GR, editor. *PLOS ONE*. 15 de noviembre de 2016;11(11):e0166468.

44. Chen MJ, Liu CJL, Cheng CY, Lee SM. Corneal Status in Primary Angle-closure Glaucoma With a History of Acute Attack. *J Glaucoma*. enero de 2012;21(1):12-6.
45. Cho SW, Kim JM, Choi CY, Park KH. Changes in corneal endothelial cell density in patients with normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. noviembre de 2009;53(6):569-73.
46. Setälä K. CORNEAL ENDOTHELIAL CELL DENSITY AFTER AN ATTACK OF ACUTE GLAUCOMA. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 27 de mayo de 2009;57(6):1004-13.
47. Bigar F, Witmer R. Corneal Endothelial Changes in Primary Acute Angle-closure Glaucoma. *Ophthalmology*. junio de 1982;89(6):596-9.
48. Pathanapitoon K, Smitharuck S, Kunavisarut P, Rothova A. Prevalence and Visual Outcome of Glaucoma With Uveitis in a Thai Population. *J Glaucoma*. marzo de 2017;26(3):247-52.
49. Simsek M, Cakar Ozdal P, Cankurtaran M, Ozdemir HB, Elgin U. Analysis of Corneal Densitometry and Endothelial Cell Function in Fuchs Uveitis Syndrome. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract*. abril de 2021;47(4):196-202.
50. Asrani S, Moore DB, Jaffe GJ. Paradoxical Changes of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Uveitic Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 1 de julio de 2014;132(7):877.
51. Moore DB, Jaffe GJ, Asrani S. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurements: Uveitis, A Major Confounding Factor. *Ophthalmology*. marzo de 2015;122(3):511-7.
52. Din NM, Taylor SRJ, Isa H, Tomkins-Netzer O, Bar A, Talat L, et al. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Eyes With Hypertensive Uveitis. *JAMA Ophthalmol*. 1 de julio de 2014;132(7):859.

ANEXOS

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN PUBMED - FECHA: ABRIL 08, 2023 7:31 PM

	ESTRATEGIA	ARTÍCULOS
POBLACIÓN	(((((uveitis[MeSH Terms]) OR (uveitis[Title/Abstract])) OR (uveitis, anterior[Title/Abstract])) OR (Iridocyclitis[MeSH Terms])) OR (Iridocyclitis[Title/Abstract])) OR (Iritis[MeSH Terms]) OR (Iritis[Title/Abstract])	42,617
DESENLACE	(((((corneal thickness[Title/Abstract]) OR (Hexagonality[Title/Abstract])) OR (endothelial cell density[Title/Abstract])) OR (specular microscopy[Title/Abstract])) OR (corneal polymegathism[Title/Abstract])) OR (Corneal Edema[Title/Abstract])	13,249
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	("uveitis"[MeSH Terms] OR "uveitis"[Title/Abstract] OR "uveitis anterior"[Title/Abstract] OR "Iridocyclitis"[MeSH Terms] OR "Iridocyclitis"[Title/Abstract] OR "Iritis"[MeSH Terms] OR "Iritis"[Title/Abstract]) AND ("Cornea"[MeSH Terms] OR "Cornea"[Title/Abstract] OR "endothelium, corneal"[MeSH Terms] OR "endothelium corneal"[Title/Abstract]) AND ("corneal thickness"[Title/Abstract] OR "Hexagonality"[Title/Abstract] OR "endothelial cell density"[Title/Abstract] OR "specular microscopy"[Title/Abstract] OR (("Cornea"[MeSH Terms] OR "Cornea"[All Fields] OR "Corneal"[All Fields]) AND "polymegathism"[Title/Abstract]) OR "corneal edema"[Title/Abstract])	177

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EMBASE - FECHA: ABRIL 08, 2023, 7:48 PM

	ESTRATEGIA	ARTÍCULOS
POBLACIÓN	'uveitis'/exp OR uveitis:ab,ti OR 'iritis'/exp OR iritis:ab,ti	72,954
DESENLACE	'corneal thickness':ab,ti OR hexagonality:ab,ti OR 'endothelial cell density':ab,ti OR 'specular microscopy':ab,ti OR 'corneal polymegathism':ab,ti OR 'cornea edema':ab,ti	13,195
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	('uveitis'/exp OR uveitis:ab,ti OR 'iritis'/exp OR iritis:ab,ti) AND ('cornea'/exp OR cornea:ab,ti OR 'cornea endothelium'/exp OR 'cornea endothelium':ab,ti) AND ('corneal thickness':ab,ti OR hexagonality:ab,ti OR 'endothelial cell density':ab,ti OR 'specular microscopy':ab,ti OR 'corneal polymegathism':ab,ti OR 'cornea edema':ab,ti)	144

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA VHL - FECHA: ABRIL 08, 2023 7:57 PM

	ESTRATEGIA	ARTÍCULOS
POBLACIÓN	Uveitis	1711
DESENLACE	Corneal thickness OR endothelial cell density OR specular microscopy OR corneal polymegathism OR Corneal Edema	198
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	Uveitis AND Cornea AND corneal thickness OR endothelial cell density OR specular microscopy OR corneal polymegathism OR Corneal Edema	45

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA MEDXRIV - FECHA: ABRIL 08, 2023 8:20 PM

	ESTRATEGIA	ARTÍCULOS
POBLACIÓN	Uveitis	110
DESENLACE	Corneal endothelium	22
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	Uveitis AND Corneal endothelium	22

Anexo 2. Riesgo de sesgos

Tabla 1. Riesgo de sesgo o determinación de calidad de series de casos.

Autor (año)	Selección	Determinación		Causalidad				Reporte	Decisión final
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Banaee, T. et al. (2016)	No	Si	Si	No	NA	NA	No	Si	Incluido
Pillai, C. T et al.(2015)	No	Si	Si	No	NA	NA	No	Si	Incluido
Brooks, A. M et al.(1986)	No	Si	Si	No	NA	NA	No	Si	Incluido
Olsen, T. et al.(1981)	No	No	Si	No	NA	NA	No	Si	Incluido Baja calidad
Vannas, A et al.(1983)	No	Si	Si	No	NA	NA	No	Si	Incluido
Alanko, H. I et al.(1986)	No	Si	Si	No	NA	NA	No	Si	Incluido
Reijo, A. et al.(1983)	No	Si	Si	No	NA	NA	No	Si	Incluido

1. ¿Representa el/los paciente(s) toda la experiencia del investigador (centro) o es poco claro el método de selección en la medida en que otros pacientes con una presentación similar podrían no haber sido reportados?
2. ¿Se determinó adecuadamente la exposición?
3. ¿Se determinó adecuadamente el resultado?
4. ¿Se descartaron otras posibles causas alternativas que podrían explicar la observación?
5. ¿Se presentó un fenómeno de desafío/re-desafío?
6. ¿Hubo un efecto de dosis-respuesta?
7. ¿El seguimiento fue lo suficientemente largo como para que se produjeran los resultados?
8. ¿Se describe el/los caso(s) con suficientes detalles para permitir que otros investigadores repliquen la investigación o permitir que los profesionales hagan inferencias relacionadas con su propia práctica?

Tabla 2. Riesgo de sesgo o determinación de calidad de cortes transversal

Autor (año)	1	2	3.	4	5	6	7	8	9	10	Total	El riesgo es
Fung, S. et al. (2021)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Zina, S. et al. (2021)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Simsek, M. et al. (2021)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Sevinc, D. et al. (2021)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Sravani, N. et al. (2020)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Alfawaz, A. et al. (2016)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Guclu, H. et al. (2019)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Chen, Xu. et al. (2021)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Kam, K. et al. (2021)	No	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	7	Bajo
Cetin, En. et al. (2022)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Sen, En. et al. (2018)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Cai, Y. et al. (2022)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Cankaya, C. et al. (2018)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo

Autor (año)	1	2	3.	4	5	6	7	8	9	10	Total	El riesgo es
Ozdamar, Y. et al. (2010)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Agra, C. et al. (2014)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Sen, En. et al. (2015)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Heinz, C. et al. (2012)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Szepessy, Z. et al. (2016)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Dikmetas, O. et al. (2022)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Ozer, M. et al. (2019)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Cankaya, C. et al. (2015)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Mocan, M. et al. (2011)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Setälä, K. et al. (1979)	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	8	Bajo
Turan-Vural, En. et al. (2012)	No	Si	No	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	7	Bajo
Choi et al. (2016)	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	9	Bajo

1. ¿La población objetivo del estudio fue una representación cercana de la población nacional en relación a variables relevantes, como la edad, el sexo, la ocupación?
2. ¿El marco de muestreo fue una representación verdadera o cercana de la población objetivo?
3. ¿Se utilizó alguna forma de selección aleatoria para elegir la muestra, O se realizó un censo?
4. ¿La probabilidad de sesgo debido a la falta de respuesta fue mínima?
5. ¿Se recolectaron los datos directamente de los sujetos (en lugar de utilizar un representante)?
6. ¿Se utilizó una definición de caso aceptable en el estudio?

7. ¿El instrumento de estudio que midió el parámetro de interés (por ejemplo, la prevalencia de dolor de espalda) demostró tener confiabilidad y validez (si fue necesario)?
8. ¿Se utilizó el mismo método de recolección de datos para todos los sujetos?
9. ¿La duración del período de prevalencia más corto para el parámetro de interés fue apropiada?
10. ¿Los numeradores y denominadores para el parámetro de interés fueron apropiados?

Tabla 3. Riesgo de sesgo o determinación de calidad de casos y controles

Autor, Año	1	2	3	4	5	Recomendación
Yilmaz 2021	Definitivamente si	Definitivamente si	Definitivamente si	Definitivamente si	Definitivamente si	Incluido

1. ¿Podemos tener confianza en la evaluación de la exposición?
2. ¿Podemos estar seguros de que los casos desarrollaron el resultado de interés y los controles no lo hicieron?
3. ¿Se seleccionaron adecuadamente los casos (aquellos que estuvieron expuestos y desarrollaron el resultado de interés)?
4. ¿Se seleccionaron adecuadamente los controles (aquellos que estuvieron expuestos y no desarrollaron el resultado de interés)?
5. ¿Se emparejaron los casos y controles según variables pronósticas importantes o se realizó un ajuste estadístico para esas variables?

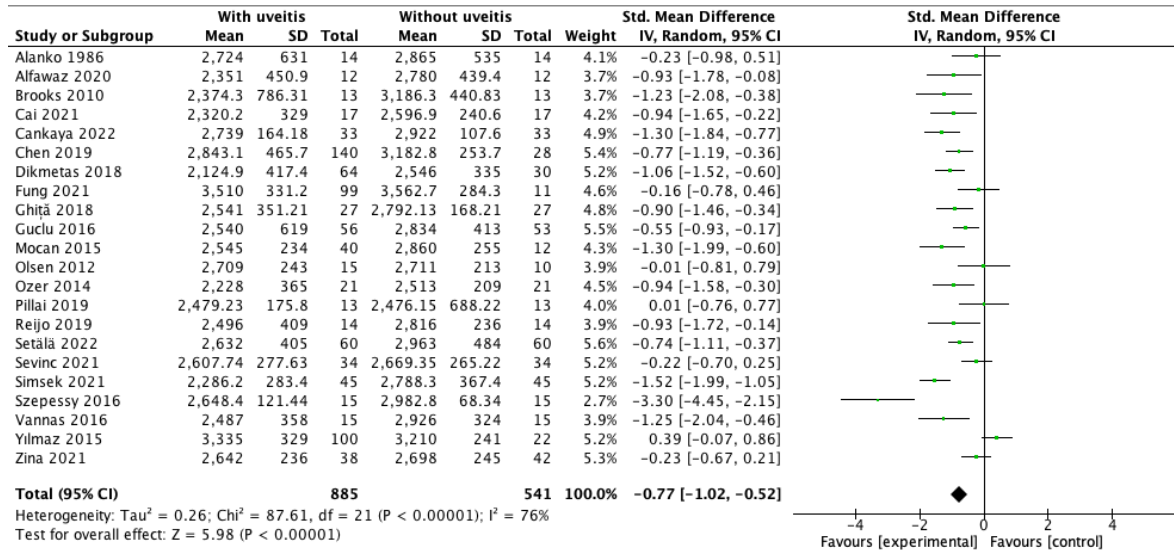
Tabla 4. Riesgo de sesgo o determinación de calidad de cohortes.

Autor, Año	1	2	3	4	5	6	7	8	Recomendación
Ghiță, 2019	Definitivamente si	Probablemente no	Probablemente no	Definitivamente si	Probablemente no	Definitivamente si	Definitivamente si	Definitivamente si	Incluido

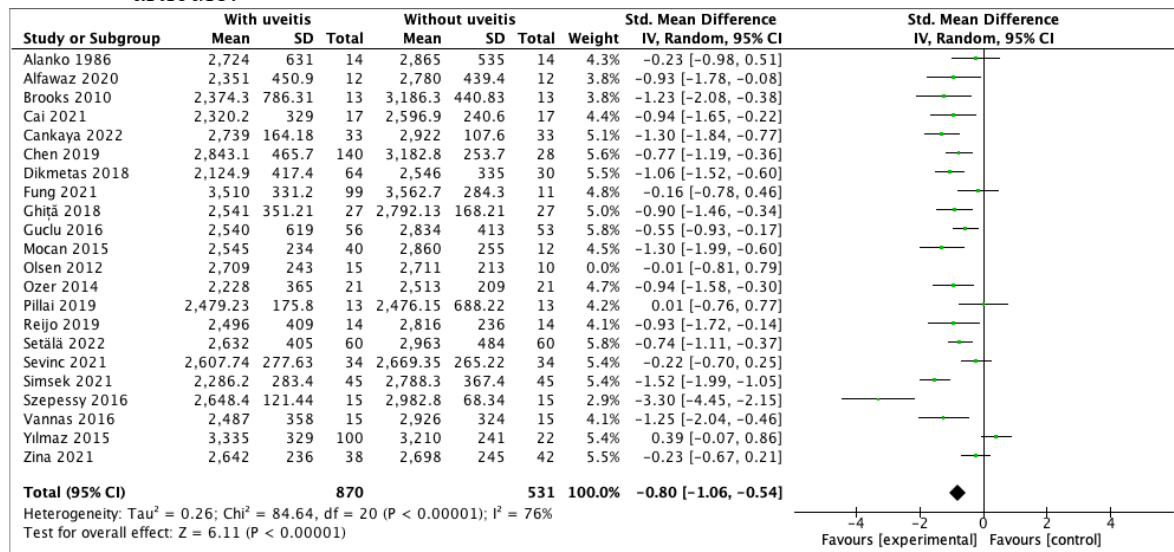
1. ¿La selección de las cohortes expuestas y no expuestas se extrajo de la misma población?
2. ¿Podemos tener confianza en la evaluación de la exposición?
3. ¿Podemos estar seguros de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio?
4. ¿El estudio emparejó a los expuestos y no expuestos en todas las variables asociadas con el resultado de interés, o el análisis estadístico ajustó por estas variables pronósticas?
5. ¿Podemos tener confianza en la evaluación de la presencia o ausencia de factores pronósticos?
6. ¿Podemos tener confianza en la evaluación del resultado?
7. ¿Fue adecuado el seguimiento de las cohortes?
8. ¿Fueron similares las co-intervenciones entre los grupos?

Anexo 3. Análisis de sensibilidad grosor densidad de células endoteliales

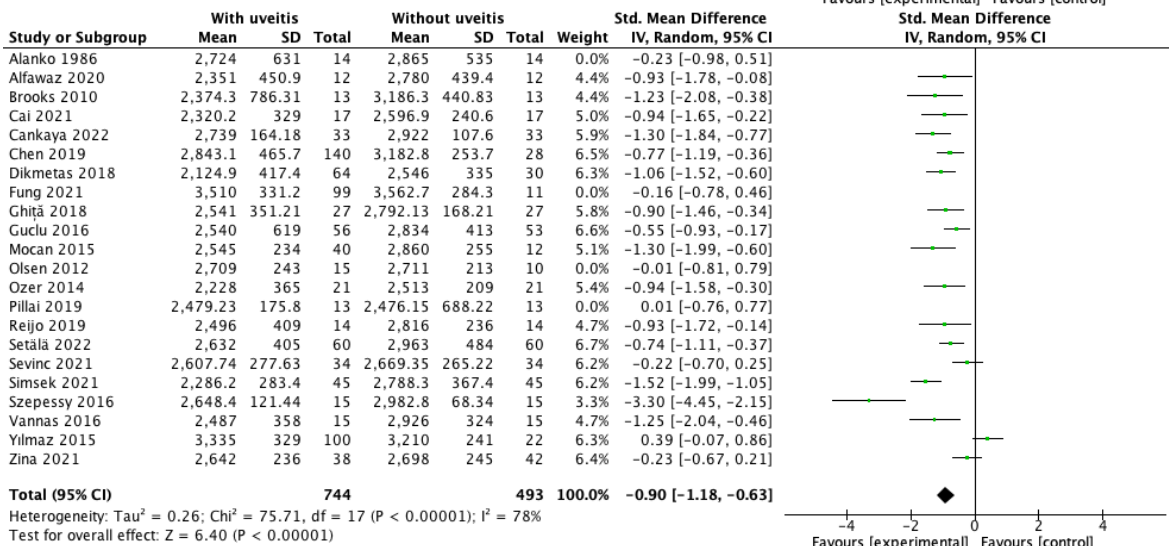
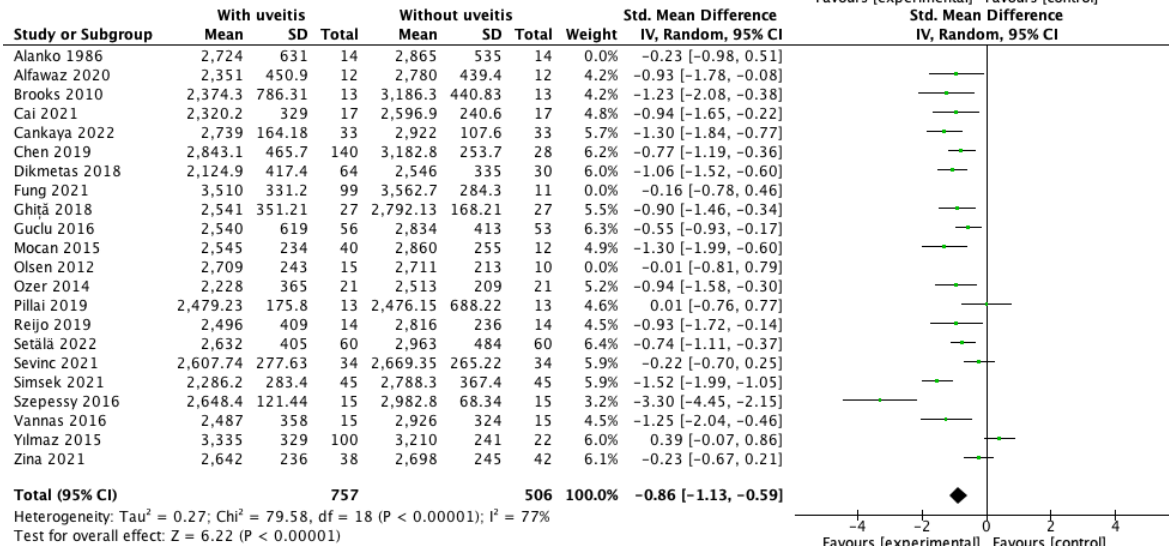
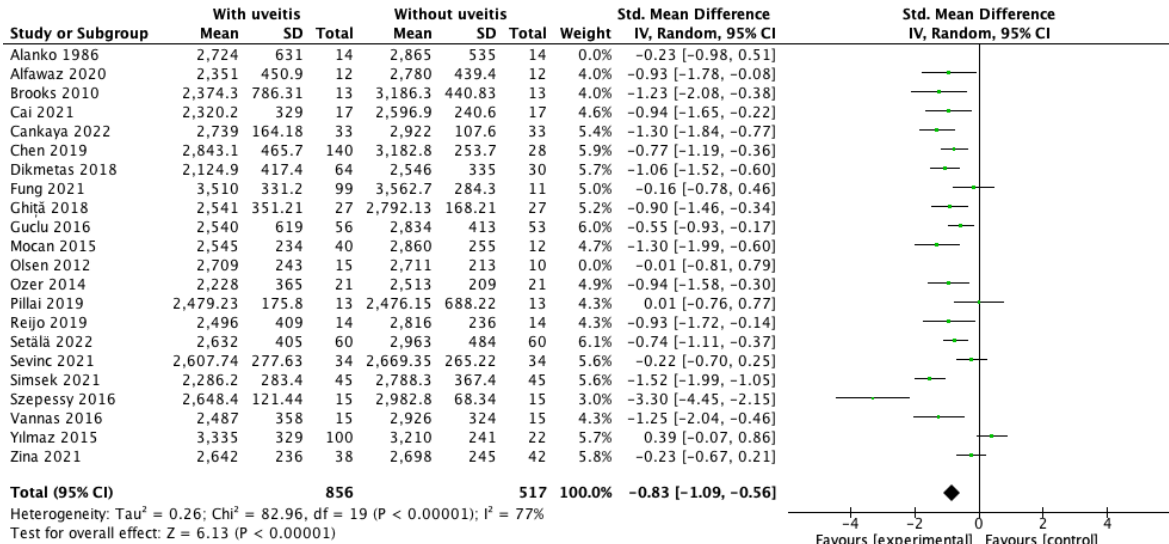
3.1 Análisis de artículos susceptibles de ser incluidos en el meta-análisis de densidad de células endoteliales.

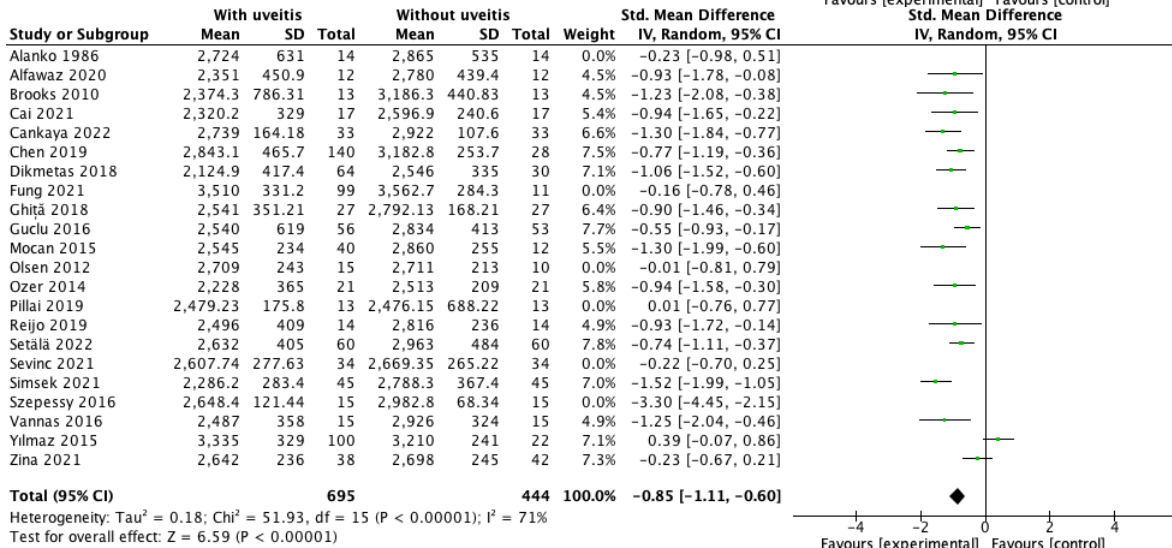
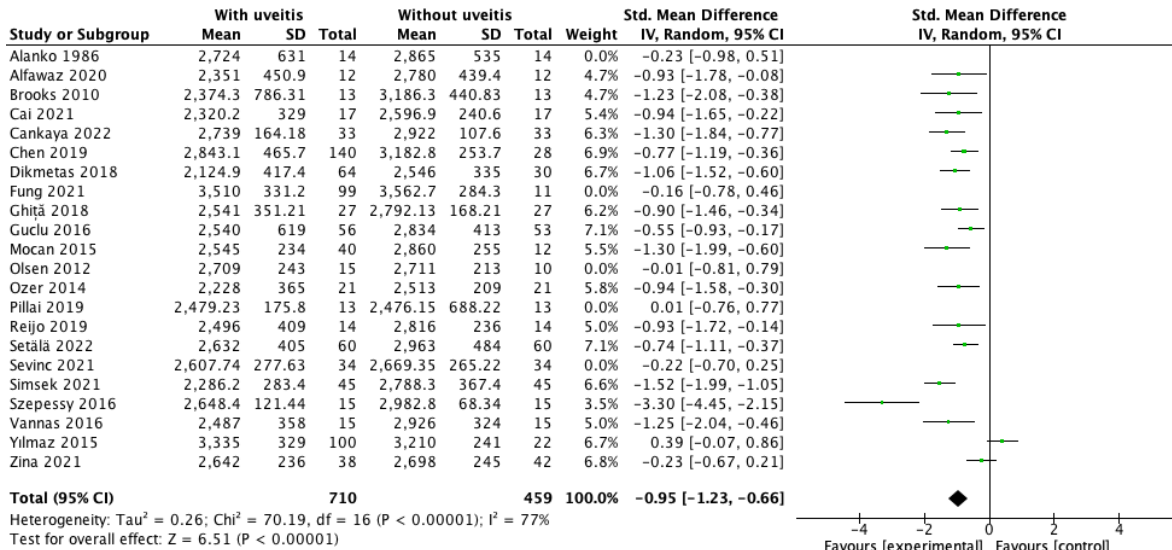


3.2 Análisis de sensibilidad de densidad de células endoteliales filtro de calidad de artículo.



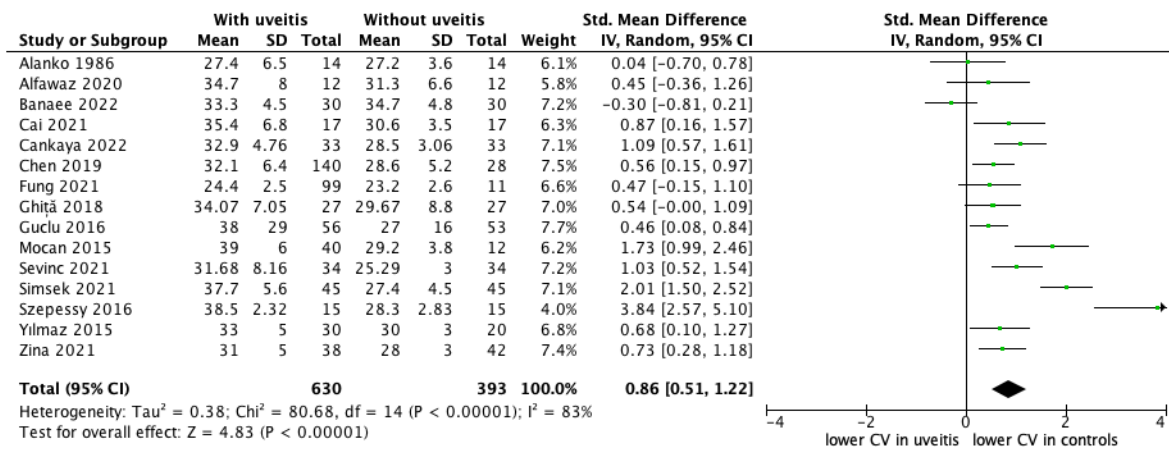
3.3 Análisis de sensibilidad de densidad de células endoteliales filtro valores extrem



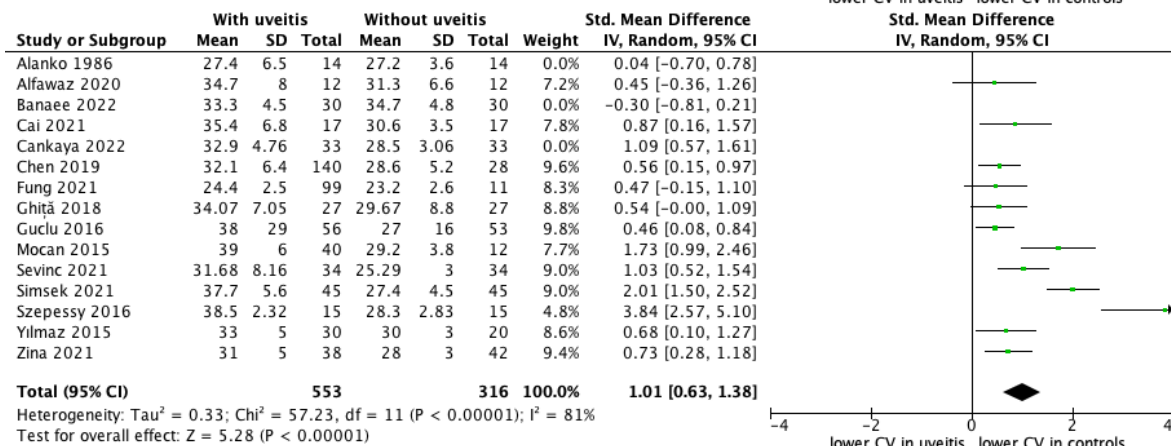
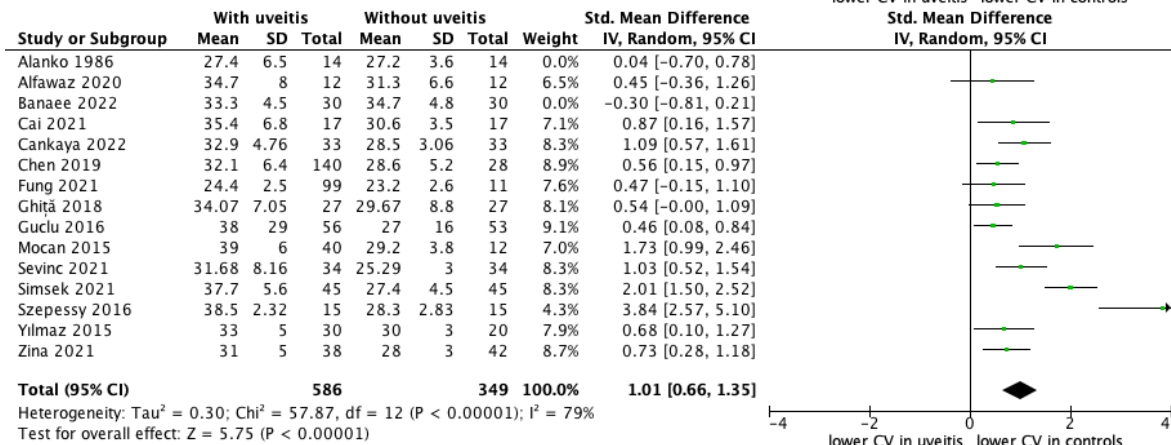
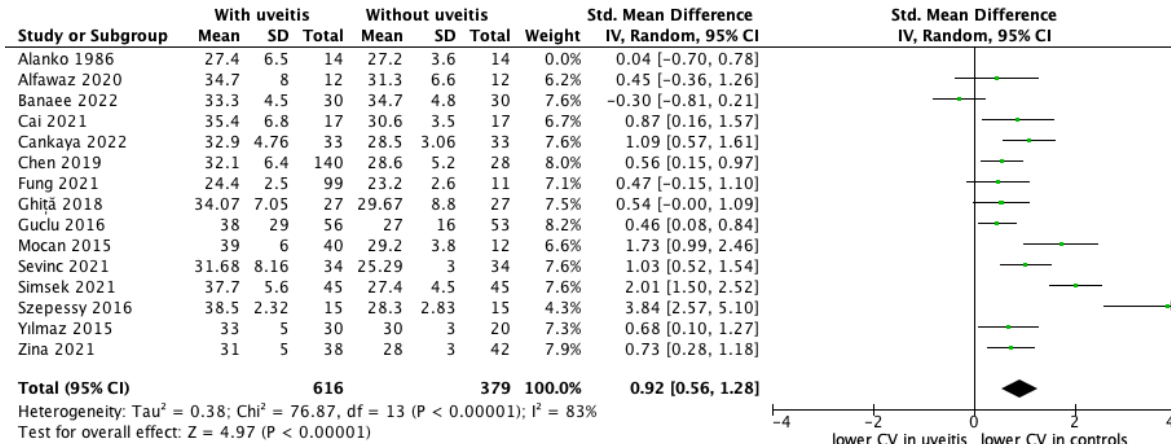


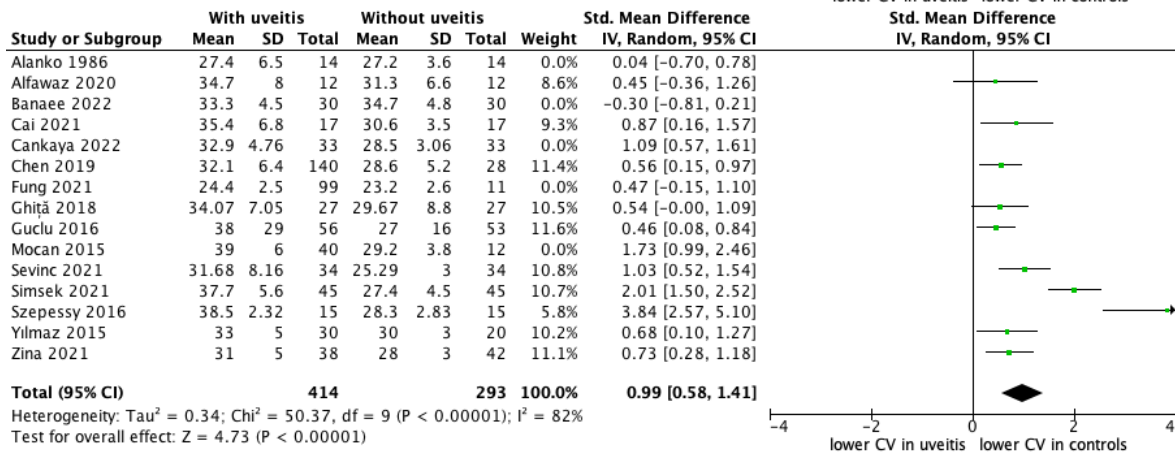
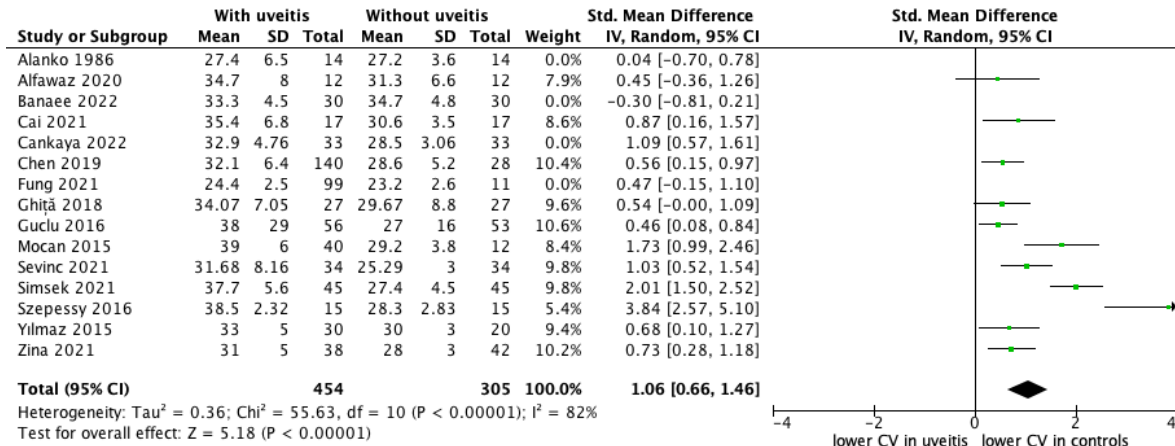
Anexo 4. Análisis de sensibilidad coeficiente de varianza

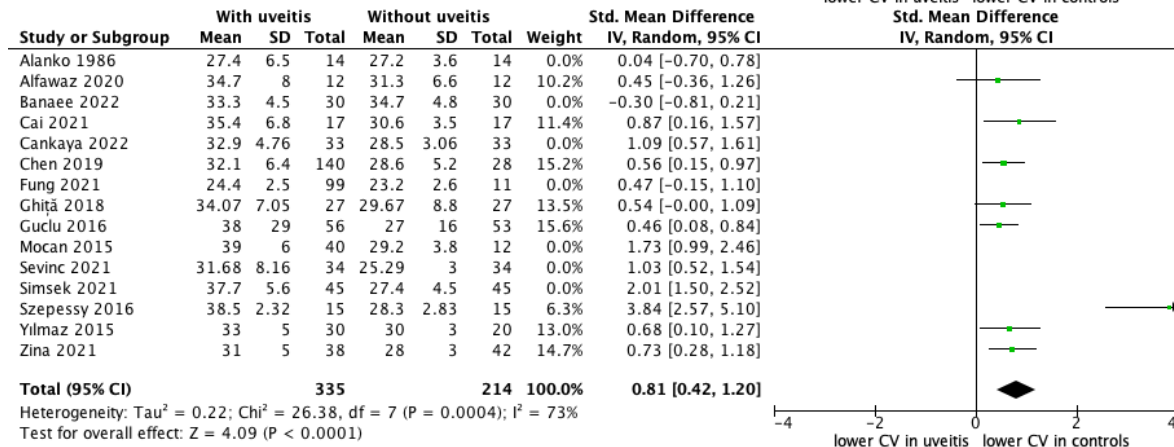
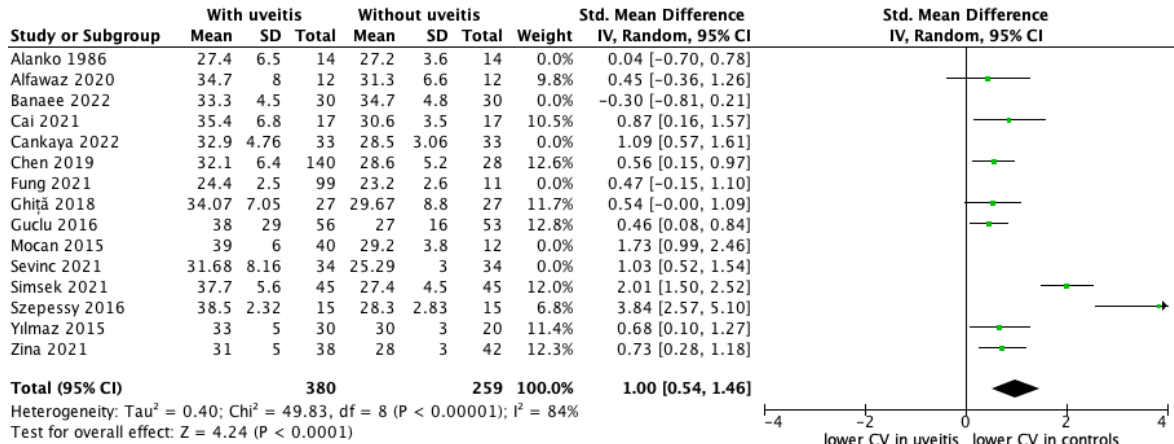
4.1 Análisis de artículos susceptibles de ser incluidos en el meta-análisis de coeficiente de varianza.



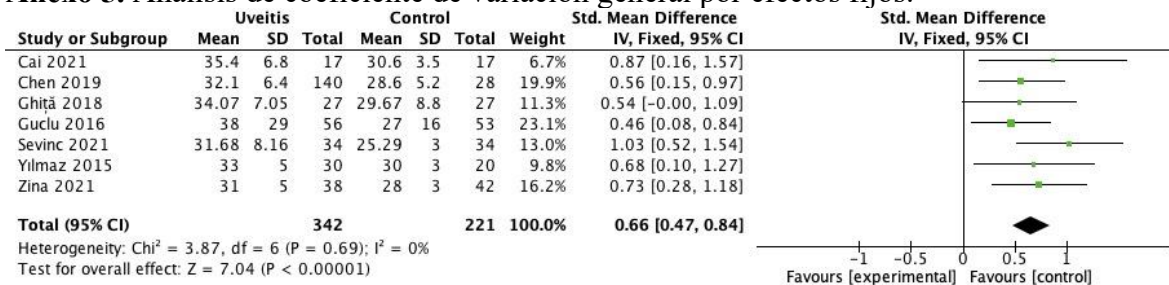
4.2 Análisis de sensibilidad de coeficiente de varianza filtro valores extremos.





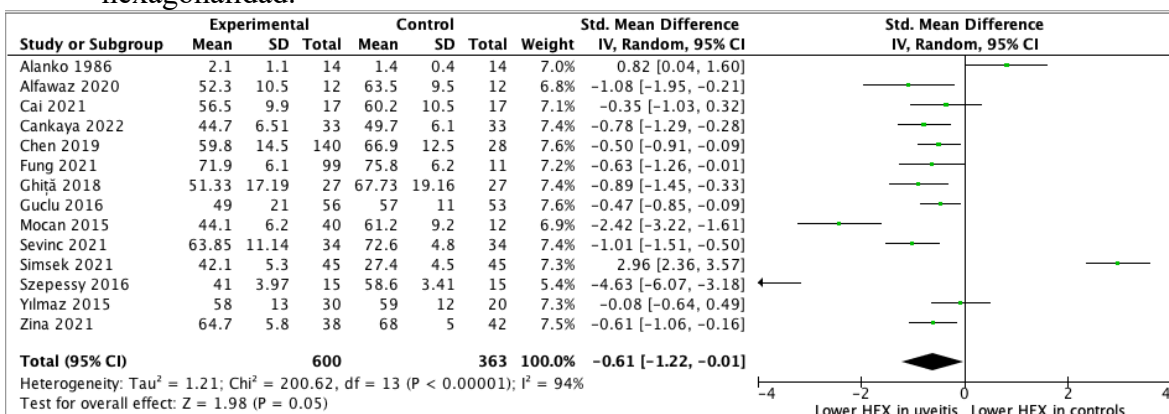


Anexo 5. Análisis de coeficiente de variación general por efectos fijos.

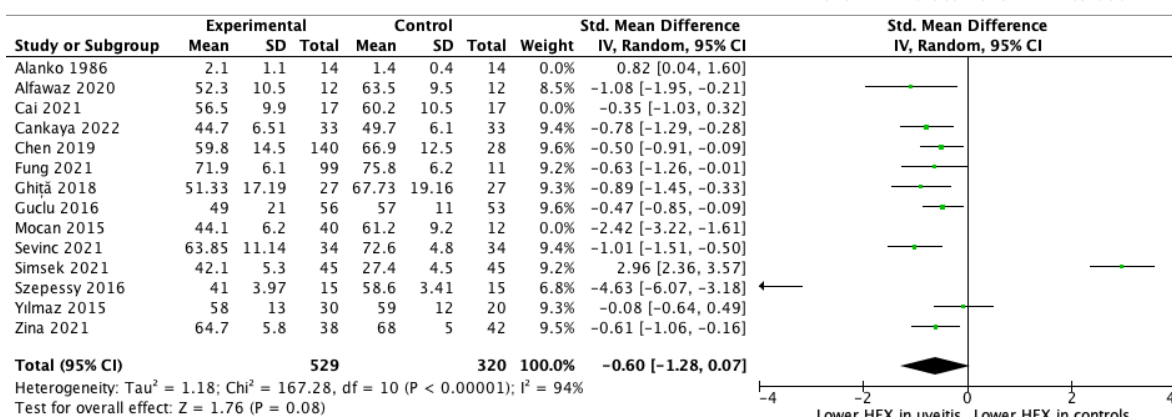
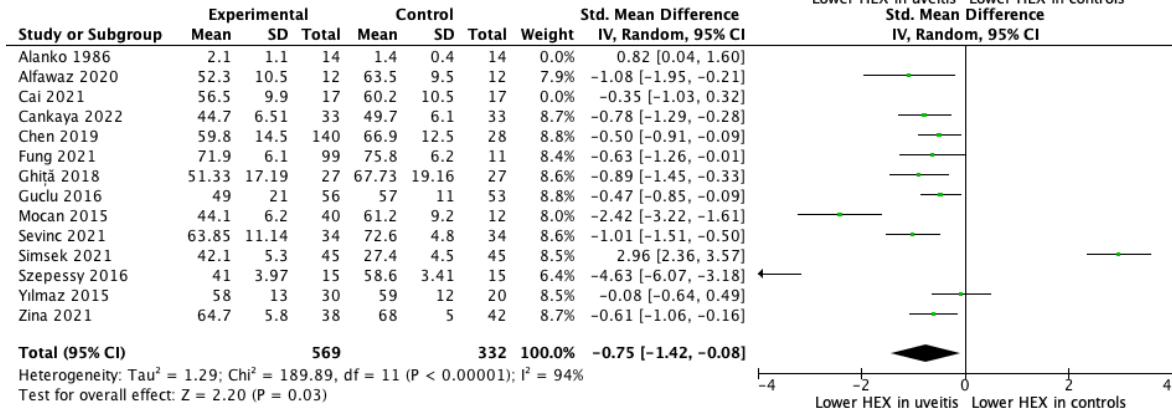
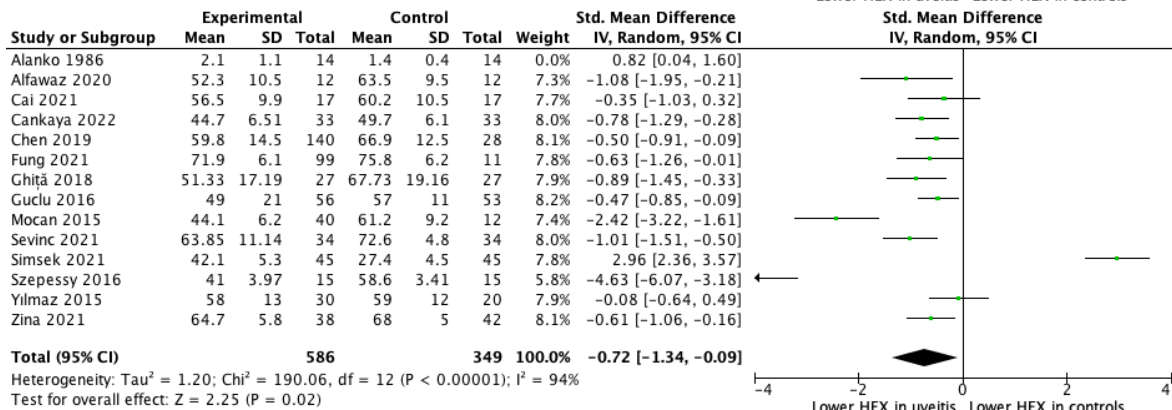
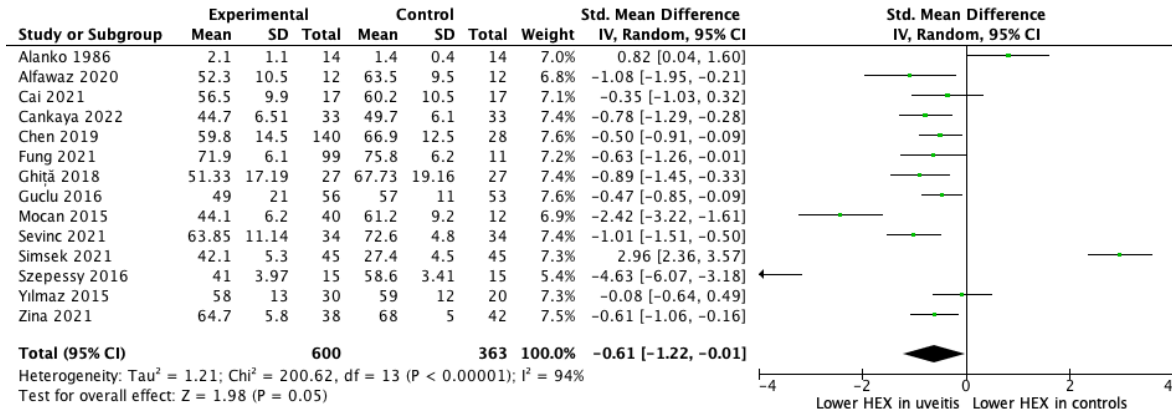


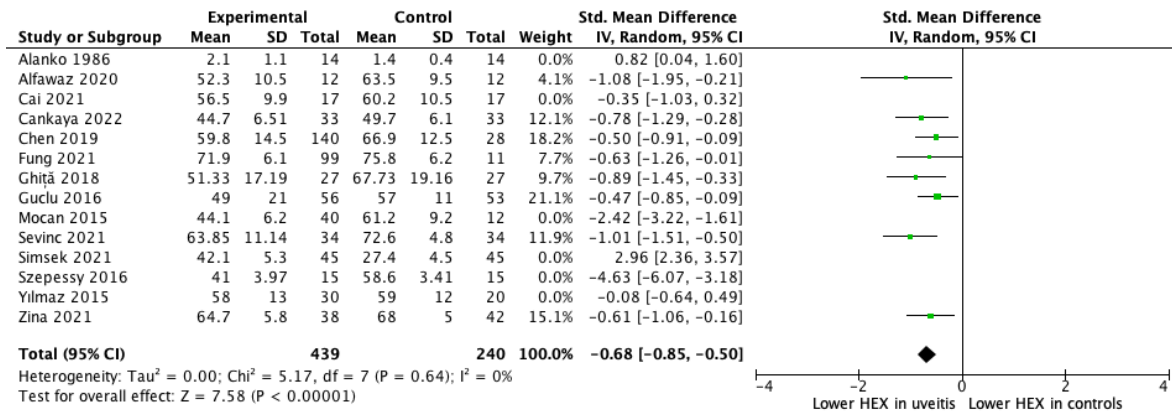
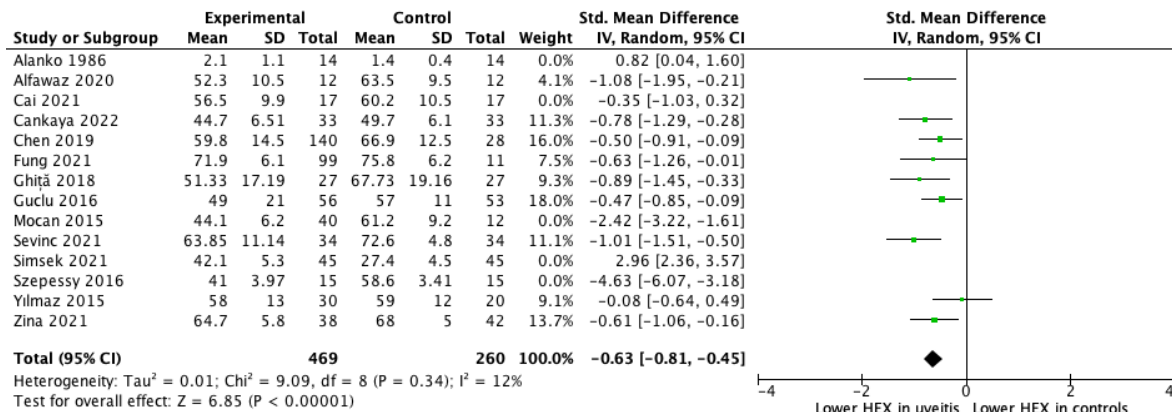
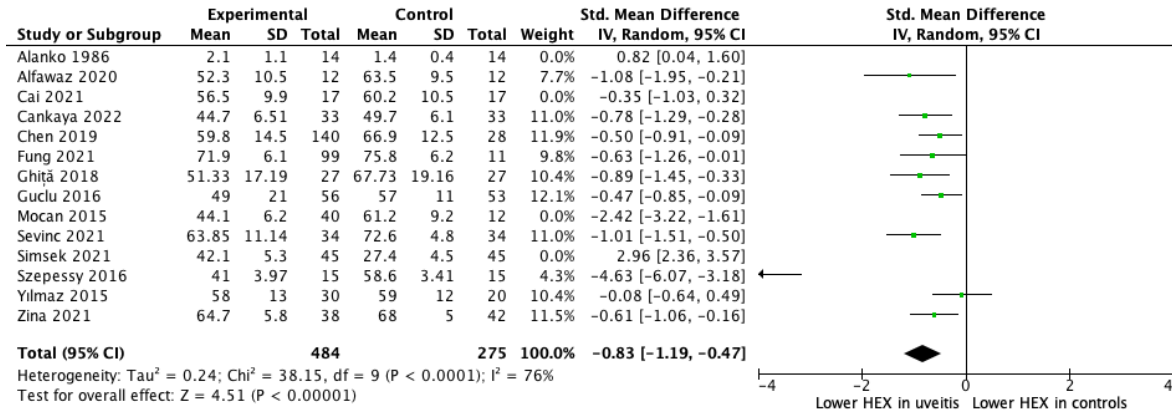
Anexo 6. Análisis de sensibilidad hexagonalidad.

6.1 Análisis de artículos susceptibles de ser incluidos en el meta-análisis de hexagonalidad.

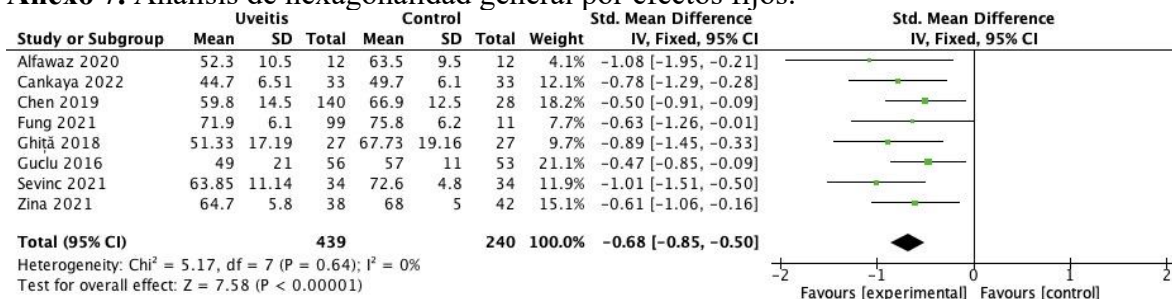


6.2 Análisis de sensibilidad de hexagonalidad filtro valores extremos



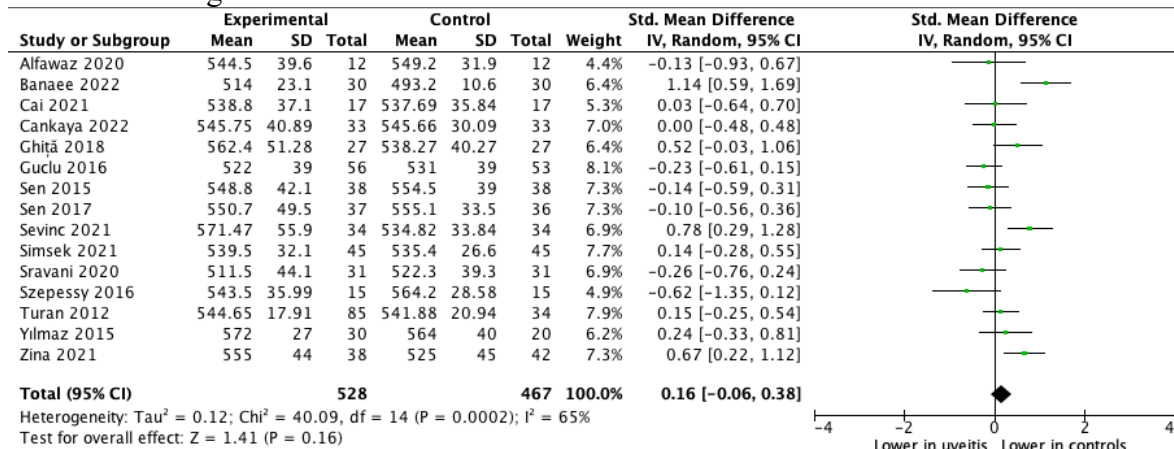


Anexo 7. Análisis de hexagonalidad general por efectos fijos.

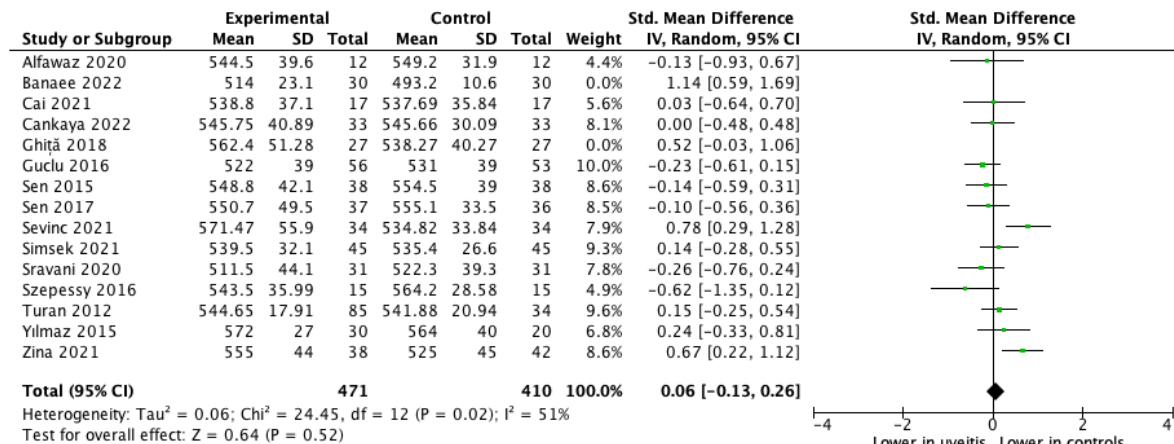
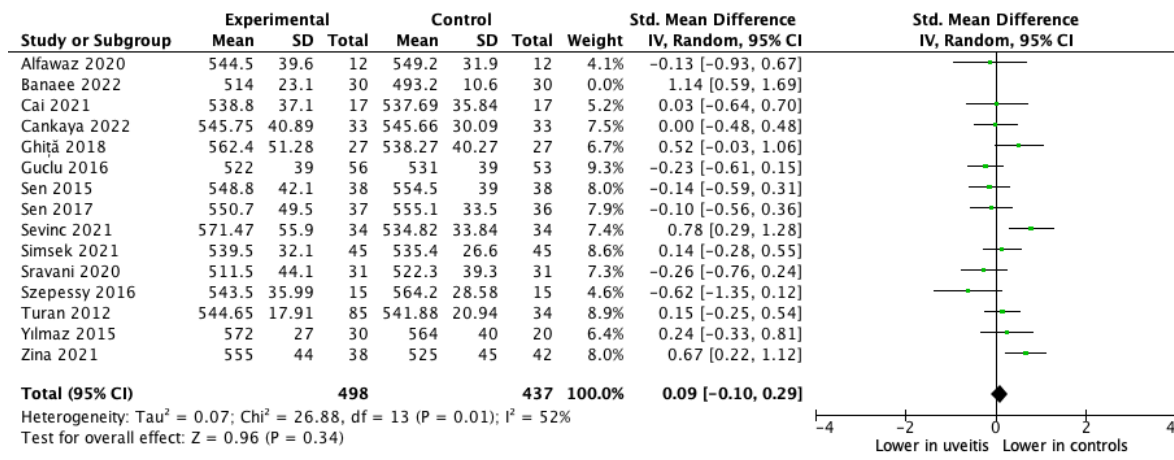


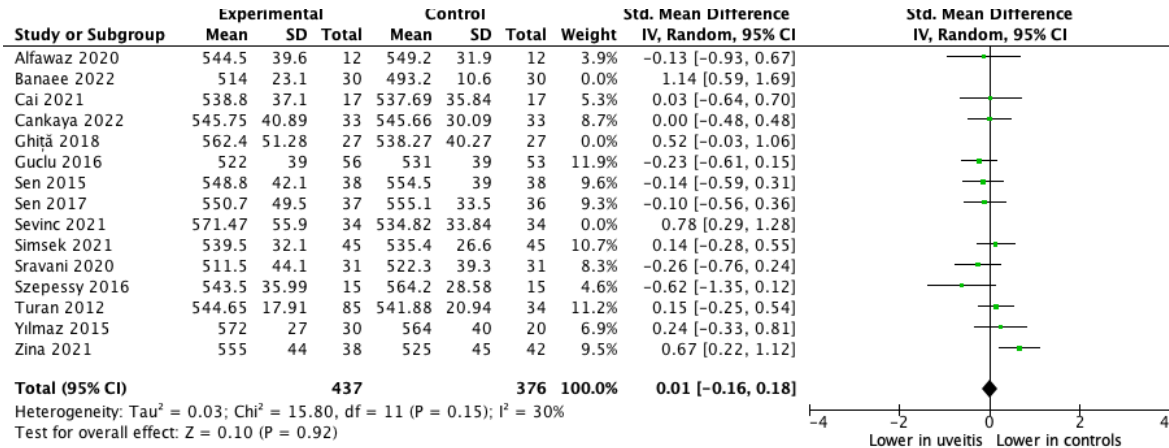
Anexo 8. Análisis de sensibilidad grosor corneal general.

8.1 Análisis de artículos susceptibles de ser incluidos en el meta-análisis de grosor corneal general.



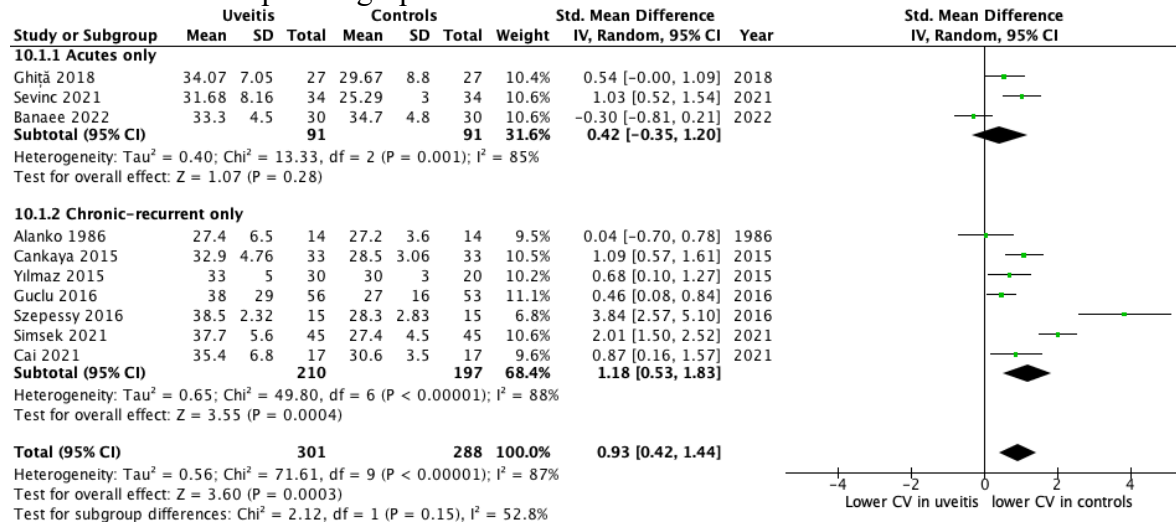
8.2 Análisis de sensibilidad de grosor corneal general filtro valores extremos



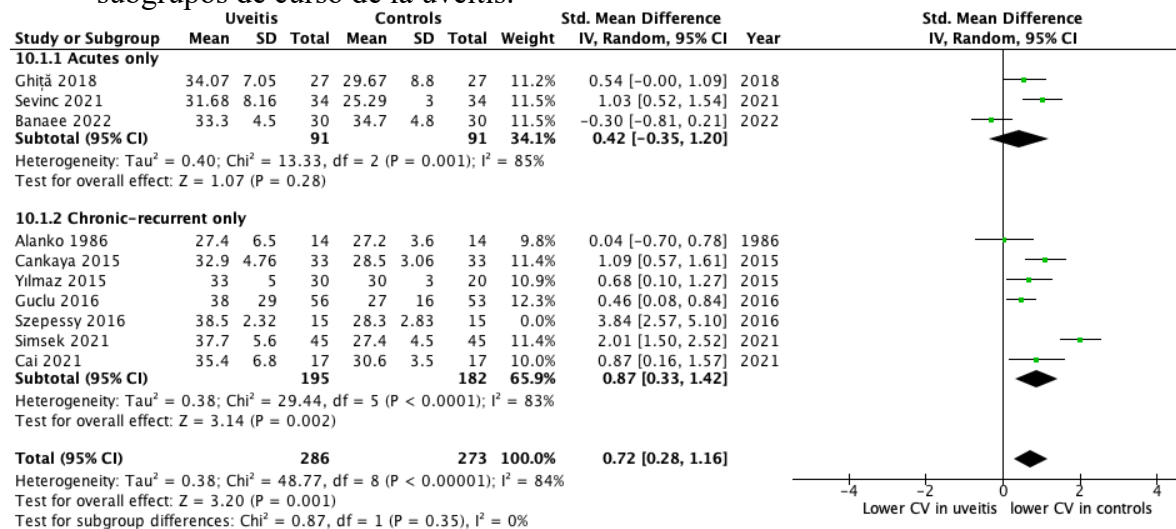


Anexo 9. Análisis de sensibilidad curso de la uveítis coeficiente de variación

9.1 Análisis de artículos susceptibles de ser incluidos en el meta-análisis de coeficiente de variación por subgrupos de curso de la uveítis

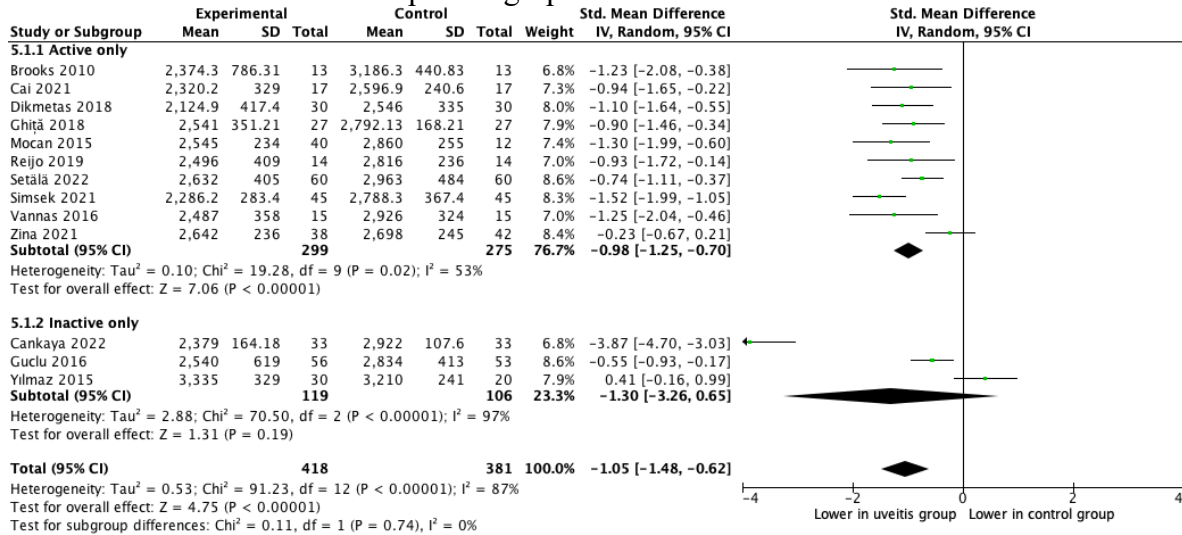


9.2 Análisis de sensibilidad de en el meta-análisis de coeficiente de variación por subgrupos de curso de la uveítis.



Anexo 10. Análisis de sensibilidad uveítis activa v.s inactiva de densidad de células endoteliales.

10.1 Análisis de artículos susceptibles de ser incluidos en el meta-análisis de densidad de células endoteliales por subgrupos de uveítis activa vs inactiva



10.2 Análisis de sensibilidad de en el meta-análisis de densidad de células endoteliales por subgrupos de uveítis activa vs inactiva filtro valores extremos.

