



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Diseño y validación de un índice de actividad objetivo para uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-Source

Alba Rocío Serrano Peluffo

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

**DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN ÍNDICE DE ACTIVIDAD  
OBJETIVO PARA UVEÍTIS BASADO EN LA  
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA SWEPT-  
SOURCE**

Tesis doctoral presentada por **Alba Rocío Serrano Peluffo** para optar al grado de doctora por la Universitat de Barcelona

Dirigida por:

**Víctor Llorens Bellés**

Especialista en Oftalmología y en Microbiología y Parasitología Clínicas,  
Institut Clínic d' Oftalmologia (ICOF). Hospital Clínic de Barcelona.  
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic  
de Barcelona, España.

**Alfredo Adán Civera**

Director del Institut Clínic d' Oftalmologia (ICOF)  
Jefe de Servicio de Oftalmología  
Del Hospital Clínic de Barcelona,  
Catedrático de Oftalmología de la Universitat de Barcelona.  
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic  
de Barcelona, España.

Programa de Doctorado de Medicina e Investigación Traslacional.

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.**

**Universitat de Barcelona**

25 de Mayo de 2022



D. Víctor Llorens Bellés, Doctor en Medicina, Especialista en Oftalmología y en Microbiología y Parasitología Clínicas,

D. Alfredo Adán Civera, Doctor en Medicina, Director del Instituto Clínico de Oftalmología, Jefe de Servicio de Oftalmología y Catedrático de Oftalmología en la Universitat de Barcelona,

CERTIFICAN:

Que Alba Rocío Serrano Peluffo, Licenciada en Medicina y Cirugía, Especialista en Oftalmología, ha trabajado bajo nuestra dirección, habiendo obtenido y estudiado personalmente el material del trabajo titulado:

**DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN ÍNDICE DE ACTIVIDAD OBJETIVO PARA UVEÍTIS BASADO EN LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA SWEPT-SOURCE**

Estudio que termina en el día de la fecha con todo aprovechamiento, habiéndolo revisado los que suscriben y estando conformes con su presentación para ser juzgado como tesis doctoral.

Y, para que así conste a todos los efectos, firmo la presente en

Barcelona, a 25 de Mayo de 2022.

**Víctor  
Llorens  
s Bellés**  
Firmado digitalmente por Víctor Llorens Bellés  
Fecha: 2022.05.26 15:18:44 +02'00'

Víctor Llorens Bellés

**ALFREDO  
MANUEL  
ADAN CIVERA /  
num:08176320**  
Firmado digitalmente por ALFREDO MANUEL ADAN CIVERA /  
num:08176320  
Fecha: 2022.05.26 15:33:57 +02'00'

Alfredo Adán Civera





*A mi familia*



# **AGRADECIMIENTOS**

Quiero mostrar mi más sincera gratitud a todas las personas que han hecho posible la elaboración de esta tesis doctoral.

Al Dr. Víctor Llorens y al Dr. Alfredo Adán, directores de esta tesis, por su valioso tiempo, trabajo arduo, dedicación, paciencia e inestimable ayuda, fundamentales en este proyecto. Gracias por impulsarme de forma decisiva a realizar esta tesis, por la motivación y confianza en mí. Siempre les estaré agradecida.

A Ángel por su constante apoyo y comprensión.

A Cristina y al Dr. Llorens nuevamente, por su valiosa ayuda con el análisis estadístico.

A la Unidad de Procesamiento y Análisis de Imágenes de la Universidad de Barcelona, especialmente a las Doctoras María Calvo y Anna Bosch. Todo el equipo lamenta profundamente el fallecimiento de Anna durante el desarrollo de esta tesis doctoral. Sin ellas, este trabajo no hubiese sido posible.

A todos los que forman parte de este proyecto, por la dedicación y disposición, piezas fundamentales para elaborar este trabajo.

A todas las personas que, de un modo u otro, han sido clave en mi vida profesional y personal, especialmente a toda la familia del Institut Clinic d'Oftalmologia (ICOF), que tanto me han enseñado estos años.

A mi familia, por su comprensión y amor incondicional.



# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	31
1.1. Definición de uveítis.....	33
1.2. Epidemiología .....	33
1.3. Impacto socioeconómico de las uveítis.....	33
1.4. Clasificación de las uveítis.....	34
1.5. Complicaciones de las uveítis .....	38
1.6. Abordaje diagnóstico.....	39
1.6.1. Tomografía de Coherencia Óptica.....	40
1.7. Métodos de cuantificación de la inflamación intraocular.....	41
1.7.1. Basados en la exploración clínica.....	41
1.7.2. Basados en sistemas angiográficos.....	48
1.7.3. Basados en sistemas tomográficos.....	53
1.7.4. Basados en fotometría láser.....	56
2. JUSTIFICACIÓN .....	59
3. HIPÓTESIS .....	63
4. OBJETIVOS .....	67
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	71
5.1. Diseño del estudio .....	73
5.2. Población de referencia y de estudio.....	73
5.3. Criterios de inclusión.....	75
5.4. Criterios de exclusión.....	75
5.5. Protocolo de recogida de datos.....	76
5.6. Plan de trabajo.....	77
5.7. Registro de datos.....	92

5.8. Análisis estadístico.....	92
5.9. Anexos material y métodos.....	94
5.9.1. Hoja de Información al paciente y Consentimiento informado.....	95
6. RESULTADOS.....	101
6.1. Análisis descriptivo.....	103
6.2. Validez de criterio de EVA-10.....	106
6.3. Selección de biomarcadores derivados de SS-OCT para construir el índice global compuesto.....	106
6.4. Construcción del índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica swept-source. ....	115
6.5. Consistencia interna y validez de constructo de SS-UAS.....	117
6.6. EVA-10 y SS-UAS en los diferentes subgrupos anatómicos de las uveítis activas.....	119
6.7. Fiabilidad intra e inter-evaluador de SS-UAS.....	119
6.8. Punto de corte óptimo de actividad de SS-UAS.....	120
6.9. Sensibilidad al cambio de SS-UAS.....	127
7. DISCUSIÓN .....	135
8. CONCLUSIONES .....	146
9. BIBLIOGRAFÍA .....	151
10. ANEXO. Artículos Publicados.....	181





# **ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS**

## **Tablas**

**Tabla 1.** Clasificación anatómica de la Uveítis del Grupo de trabajo SUN

**Tabla 2.** Terminología de actividad de la Uveítis del Grupo de trabajo SUN

**Tabla 3.** Descriptores de Uveítis del Grupo de trabajo SUN

**Tabla 4.** Recomendaciones del Grupo Internacional de Estudio de Uveítis (IUSG) para los criterios anatómicos de uveítis.

**Tabla 5.** Recomendaciones del Grupo Internacional de Estudio de Uveítis (IUSG) sobre los criterios útiles para describir la evolución de la enfermedad.

**Tabla 6.** Clasificación de Hogan et al. para gradación de células en cámara anterior.

**Tabla 7.** Esquema de gradación del grupo de trabajo SUN para células en cámara anterior.

**Tabla 8.** Gradaciones del *flare* en cámara anterior.

**Tabla 9.** Clasificación de células vítreas con uso de la lente Hruby

**Tabla 10.** Clasificación de las opacidades en el vítreo

**Tabla 11.** Sistema de puntuación con angiografía fluoresceínica

**Tabla 12.** Puntuación total máxima para angiografía fluoresceínica

**Tabla 13.** Sistema de puntuación con angiografía verde de indocianina

**Tabla 14.** Puntuación total máxima para angiografía verde de indocianina

**Tabla 15.** Tabla de conversión de agudeza visual

**Tabla 16.** Calendario de visitas de los pacientes incluidos, según el grado de actividad de la uveítis. Protocolo SS-UAS.

**Tabla 17.** Biomarcadores SS-OCT estudiados en cada dominio y protocolos de adquisición.

**Tabla 18.** Escalas clínicas y biomarcadores SS-OCT estudiados para la construcción del índice compuesto definitivo de inflamación intraocular (SS-UAS).

**Tabla 19.** Características clínicas basales de los controles sanos, uveítis activas e inactivas.

**Tabla 20.** Biomarcadores SS-OCT (tomografía de coherencia óptica Swept-source) estudiados. Diferencias entre controles sanos, ojos con uveítis activa e inactiva.

**Tabla 21.** Coeficientes de correlación de Spearman (IC del 95%) entre los biomarcadores SS-OCT (tomografía de coherencia óptica Swept-source) estudiados y las escalas clínicas

**Tabla 22.** Índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-UAS). Consistencia interna y validez de constructo. Matriz de correlación (Spearman) con sus componentes (consistencia interna) y contrapartes clínicas (validez de constructo).

**Tabla 23.** Análisis descriptivo de variables estudiadas en la evaluación de los puntos de corte de actividad inflamatoria intraocular.

**Tabla 24.** Punto de corte de los Biomarcadores SS-OCT (tomografía de coherencia óptica Swept-source) de actividad según su contraparte clínica

**Tabla 25.** Punto de corte de los Biomarcadores SS-OCT (tomografía de coherencia óptica Swept-source) para actividad inflamatoria intraocular global según la escala visual analógica de 10 cm (EVA-10).

**Tabla 26.** Porcentajes de probabilidad de inflamación intraocular activa clínicamente (EVA-10 > 0).

**Tabla 27.** Análisis descriptivo de variables estudiadas en la evaluación de la sensibilidad al cambio del índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-UAS).

**Tabla 28.** Punto de corte de cambio del índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-UAS) para un cambio en la actividad inflamatoria intraocular global según la escala visual analógica de 10 cm (EVA-10).

## **Figuras**

**Figura 1.** Escala fotográfica de opacidad vítrea NEI (National Eye Institute)

**Figura 2.** Protocolos de adquisición por ojo.

**Figura 3.** Pasos de la segmentación automatizada de la MACRO diseñada para la detección de células o conglomerados inflamatorios (4 a 40 píxeles) (SS-ACC) y la intensidad relativa en cámara anterior (SS-ACI) (de izquierda a derecha).

**Figura 4.** Ejemplo representativo de seis escaneos de la cámara anterior procesadas, correspondientes a los seis pasos de la escala de estandarización de la nomenclatura de uveítis (SUN) para el número de células de la cámara anterior.

**Figura 5.** Ejemplo representativo de seis escaneos de alta definición del segmento posterior procesadas, correspondientes a los seis pasos de la escala del National Eye Institute (NEI) de opacidad vítrea.

**Figura 6.** Mapas de grosores que van desde no inflamación a elevada inflamación posterior (de izquierda a derecha). Patrones diferentes de inflamación posterior en escala

de color convencional (parte superior) y con el filtro triangular con umbral rojo aplicado (parte inferior).

**Figura 7.** Diagrama de flujo con los pasos sucesivos en la construcción y validación preliminar de un sistema del índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source.

**Figura 8.** Diagrama que muestra el número de ojos incluidos y excluidos en el estudio SS-UAS (índice compuesto para actividad de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica swept-source).

**Figura 9.** Distribución de los ojos con uveítis. La inflamación intraocular global se puntuó como un promedio de la valoración de 2 expertos en uveítis sobre una escala visual analógica de 10 cm (EVA-10).

**Figura 10.** Número de células en la cámara anterior (SS-ACC) (Promedio de 12 exploraciones radiales). Determinación automatizada a partir de imágenes de tomografía de coherencia óptica Swept-Source. Diferencia entre ojos sanos, activos e inactivos (A). Correlación con la escala clínica SUN (B). Correlación con la escala visual analógica de 10 cm (C).

**Figura 11.** Intensidad relativa de la cavidad vítrea (SS-VI) (promedio de 12 exploraciones radiales). Determinación semiautomatizada a partir de imágenes SS-OCT. Diferencia entre ojos sanos, activos e inactivos (A). Correlación con la escala clínica NEI de opacidad vítrea (B). Correlación con la escala visual analógica de 10 cm (C).

**Figura 12.** Intensidad relativa de la cavidad vítrea, escaneo de alta definición (SS-HD-VI). Determinación semiautomatizada a partir de imágenes SS-OCT. Diferencia entre ojos sanos, activos e inactivos (A). Correlación con la escala clínica NEI de opacidad vítrea (B). Correlación con la escala visual analógica de 10 cm (C).

**Figura 13.** Índice promedio de retina engrosada (SS-ATR) (Cantidad de rojo en el mapa de grosores). Determinación semiautomatizada a partir de imágenes SS-OCT. Diferencia entre ojos sanos, activos e inactivos (A). Correlación con la escala clínica arbitraria de

inflamación coriorretiniana (CRS) (B). Correlación con la escala visual analógica de 10 cm (C).

**Figura 14.** Grosor macular central (SS-CMT) (12 exploraciones radiales). Determinación automatizada a partir de imágenes SS-OCT. Diferencia entre ojos sanos, activos e inactivos (A). Correlación con la escala clínica arbitraria de inflamación coriorretiniana (CRS) (B). Correlación con la escala visual analógica de 10 cm (C).

**Figura 15.** Patrones de retina engrosada observados en mapas de grosor 9 x 9 procesados en ojos con uveítis activa.

**Figura 16.** Ejemplos de exploraciones de tomografía de coherencia óptica swept-source (SS-OCT) para los biomarcadores seleccionados. (A) Dominio Anterior, (B) intermedio y (C) posterior con sus valores para cada grado de su contraparte clínica.

**Figura 17.** Índice compuesto para actividad de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica swept-source (SS-UAS) en ojos de controles sanos, uveítis inactivas y activas.

**Figura 18.** Índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-UAS). Correlación con EVA-10 (A) y con BCVA (B).

**Figura 19.** Gráficas de Bland-Altman. Fiabilidad intra-evaluador (A) e inter-evaluador (B) del índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-UAS).

**Figura 20.** Análisis-Curva ROC. Punto de corte del índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-UAS) para actividad inflamatoria intraocular global según la escala visual analógica de 10 cm (EVA-10).

**Figura 21.** Análisis- Curva ROC. Punto de corte del índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-UAS) para actividad en Uveítis No Anteriores (NAU)

**Figura 22.** Análisis- Curva ROC. Cambio predictivo del índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-UAS) para un cambio en la actividad inflamatoria intraocular global según la escala visual analógica de 10 cm (EVA-10).

**Figura 23.** Análisis- Curva ROC. Punto de corte del índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-UAS) para un cambio en la agudeza visual mejor corregida (BCVA) convertida a la escala LogMAR.

**Figura 24.** Cambio predictivo del biomarcador SS-ACC (Número de células en la cámara anterior) para un cambio en la escala clínica biomicroscópica del grupo de trabajo de normalización de la nomenclatura en uveítis (ACC-SUN).

**Figura 25.** Cambio predictivo del biomarcador SS-HD-VI (Intensidad relativa de la cavidad vítrea en exploración de alta definición) para un cambio de opacidad vítrea en la escala fotográfica estándar National Eye Institute (VH -NEI)







# **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

**ACC** (Anterior Chamber Cells in Standardization of Uveitis Nomenclature working group biomicroscopic scale, SUN), células en cámara anterior en la escala biomicroscópica del grupo de trabajo de normalización de la nomenclatura de uveítis

**CRS** (Chorioretinal Score), escala clínica arbitraria de inflamación coriorretiniana basada en el sistema de estadiaje para retinitis por citomegalovirus de la Universidad de California en los Angeles.

**SS-ACC** (number of hyperreflective dots in the anterior chamber), número de puntos hiperreflectivos en la cámara anterior en escaneos tomografía de coherencia óptica swept-source (promedio de 12 escaneos radiales por ojo)

**SS-ACI** (relative intensity of the anterior chamber/air), intensidad relativa de la cámara anterior/aire en escaneos tomografía de coherencia óptica swept-source

**SS-ATR** (averaged thickened retinal index), índice promedio de retina engrosada resultado de la cantidad de rojo en mapas de grosor procesados de tomografía de coherencia óptica swept-source swept-source

**SS-CCT** (central choroidal thickness), grosor coroideo central en tomografía de coherencia óptica swept-source

**SS-CMT** (central macular thickness), grosor macular central en tomografía de coherencia óptica swept-source

**SS-HD-VC** (number of hyperreflective spots in the vitreous cavity in single High-Definition scan), número de puntos hiperreflectantes en la cavidad vítrea supramacular en una exploración única de alta definición de tomografía de coherencia óptica swept-source

**SS-HD-VI** (relative intensity of the vitreous cavity/retinal pigment epithelium in single High-Definition scan), intensidad relativa de la cavidad vítrea supramacular / epitelio pigmentario de la retina submacular en una exploración única de alta definición de tomografía de coherencia óptica swept-source

**SS-OCT**, tomografía de coherencia óptica swept-source

**SS-VI** (relative intensity of the vitreous cavity/retinal pigment epithelium in 12-radial scans per eye averaged), intensidad relativa de la cavidad vítrea supramacular / epitelio pigmentario de la retina submacular en escaneos de tomografía de coherencia óptica swept-source (promedio de 12 escaneos radiales por ojo)

**SS-UAS** (swept-source optical coherence tomography uveitis activity composite score), índice compuesto para actividad de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica swept-source

**UCLA CMV** (University of California in Los Angeles staging system for cytomegalovirus retinitis), Sistema de estadiaje para retinitis por citomegalovirus de la Universidad de California en los Angeles

**EVA-10**, escala visual analógica de 10 cm para la evaluación clínica de la inflamación intraocular

**VH** (vitreous haze in National Eye Institute standard photographs scale, **NEI**), opacidad vítrea en la escala fotográfica estándar National Eye Institute.



## TESIS EN FORMATO CLÁSICO CON 2 ARTÍCULOS ANEXADOS

La tesis consta de 1 objetivo general, 5 objetivos específicos y 1 artículo:

1. Llorenç V, **Serrano AR**, Mesquida M, Lin P, Esquinas C, Sainz-de-la-Maza M, Metea C, Bosch A, Calvo M, Balter A, Nakamura Y, Molins B, Alba C, Suhler E, Adán A. Swept-source optical coherence tomography objective composite activity score for uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2021 Jan 9. doi: 10.1111/aos.14739. Epub ahead of print. PMID: 33421360.

Factor de Impacto: 3.761

Cuartil: Q1

Área de conocimiento: Oftalmología

2. Kale AU, Serrano A, Liu X, Balasubramaniam B, Keane PA, Moore DJ, Llorenç V, Denniston AK. Measuring Inflammation in the Vitreous and Retina: A Narrative Review. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022 Apr 12:1-10. doi: 10.1080/09273948.2022.2049316. Epub ahead of print. PMID: 35412855.

Factor de Impacto: 3.070

Cuartil: Q2

Área de conocimiento: Oftalmología

Objetivos relacionados:

- Objetivo general: Desarrollar un índice de actividad inflamatoria intraocular compuesto para uveítis basado en la tecnología SS-OCT (SS-UAS) que permita discriminar de forma objetiva el nivel de actividad inflamatoria intraocular global.

- Objetivos específicos:

1) Evaluar la consistencia interna del índice de actividad resultante derivada del análisis SS-OCT.

2) Evaluar la validez de constructo del índice resultante

3) Relacionar la puntuación de actividad resultante con la agudeza visual mejor corregida (BCVA) para obtener la validez de criterio

4) Medir la concordancia intra e inter-observador de la puntuación de actividad resultante y de sus componentes.



# **RESUMEN**

## TÍTULO

### **DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN ÍNDICE DE ACTIVIDAD OBJETIVO PARA UVEÍTIS BASADO EN LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA SWEPT-SOURCE**

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad no existe un índice de actividad de inflamación intraocular objetivo único que englobe a todas las estructuras intraoculares afectadas. Las escalas actuales de clasificación inflamatoria intraocular que se emplean por separado son subjetivas, además de no continuas y poco discriminatorias en los grados de baja inflamación. Las nuevas tecnologías tomografía de coherencia óptica swept source (SS-OCT) permiten la adquisición de exploraciones de alta definición del segmento anterior y posterior del ojo.

## HIPÓTESIS

Presumimos, *a priori*, que se puede desarrollar una puntuación objetiva de actividad inflamatoria intraocular compuesta, a través de la combinación de medidas derivadas de protocolos de adquisición de imagen SS- OCT del segmento anterior y posterior.

## OBJETIVO

El objetivo de este proyecto es desarrollar un índice de actividad inflamatoria intraocular compuesto, sensible al cambio y objetivo para uveítis.

## MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal controlado, con pruebas de imagen oculares no invasivas y técnicas de procesamiento de imagen que se realizaron entre abril de 2017 y abril de 2019. Se reclutaron ojos de pacientes con uveítis activa estratificados según el grado de inflamación, uveítis inactiva y controles sanos. Después de la evaluación clínica, en el momento de la inclusión al estudio, se realizaron cuatro protocolos de adquisición de imágenes del segmento anterior y posterior del ojo utilizando tomografía de coherencia óptica swept-source (SS-OCT). Se estudiaron ocho biomarcadores de imagen en 3 dominios: anterior, intermedio y posterior. Éstos fueron clasificados y seleccionados según su poder discriminatorio y correlación con puntuaciones clínicas. El índice compuesto de actividad de uveítis (SS-UAS) se desarrolló a través de regresión lineal múltiple.

## RESULTADOS

Estudiamos 224 ojos con uveítis (165 activos y 59 inactivos) de 165 pacientes (edad media 46.6 SD 15.5 años; 55.3% mujeres) y 38 ojos de 19 controles sanos (edad media 43.6 SD 17.1; 47% mujeres). Los biomarcadores derivados de SS-OCT seleccionados para construir la puntuación final fueron los puntos hiperreflectantes en la cámara anterior (dominio anterior), intensidad vítrea relativa de alta definición (dominio intermedio) y el índice promedio de retina engrosada (dominio posterior). Swept-source (SS) -UAS fue altamente discriminante entre ojos activos e inactivos, y entre ojos activos y sanos (media 2.06 SD 1.86, 0.93 SD 0.44 y 0.96 SD 0.38, respectivamente, ambos  $p < .05$ , U de Mann-Whitney). La validez de constructo (alfa de Cronbach = 0.7), consistencia interna, validez de criterio y fiabilidad (coeficiente de correlación de concordancia intra-evaluador = 0.99, IC del 95%: 0.98-0.99; interevaluador = 0.98, IC del 95%: 0.96-0.99) fueron favorables.



La sensibilidad al cambio de SS-UAS cuando mejoraba clínicamente la inflamación intraocular fue aceptable (AUC de 0.74, IC del 95%: 0.66-0.83,  $p = 0.0001$ ).

## CONCLUSIONES

La inflamación intraocular global puede ser potencialmente estadificada y puntuada de forma objetiva, continua, coherente, válida y sensible al cambio, a través del procesamiento combinado de escaneos SS-OCT.





## **1. INTRODUCCIÓN**



# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1. Definición de uveítis**

Las uveítis representan un grupo muy heterogéneo de entidades que tienen en común la inflamación intraocular. Estas enfermedades no se limitan solo a la afectación del tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides), ya que también pueden implicar otras estructuras como la retina y los vasos sanguíneos ("vasculitis retiniana") (1).

## **1.2. Epidemiología**

La prevalencia se sitúa entre 38-714 casos/100.000 habitantes (2, 3, 4). Su incidencia es baja (17-52/100.000 personas año en los países occidentales) (5, 6, 7). Sin embargo, a pesar de ser infrecuentes, las uveítis constituyen la tercera causa de ceguera legal en países desarrollados y se le atribuye el 5-10% de discapacidad visual a nivel mundial (8, 9); de hecho, dan lugar a una pérdida de la agudeza visual en el 70% de los pacientes que consultan en servicios especializados (10) llegando a ceguera legal en el 35% de los casos (11, 12). Los casos de ceguera legal son debidos principalmente a edema macular, hipertensión ocular o isquemia retiniana (13).

## **1.3. Impacto socioeconómico de las uveítis.**

Su inicio tiene lugar en la edad laboral en más del 90% de los casos, lo cual se traduce en una fuente de morbilidad significativa con un alto impacto económico (8, 11, 14). Los costes anuales totales derivados de la discapacidad visual producida por las uveítis son equivalentes a aquellos derivados de la discapacidad visual producida por la retinopatía diabética, a pesar de que la uveítis es una patología mucho más infrecuente (15).

#### **1.4. Clasificación de las uveítis.**

*La clasificación anatómica* de la uveítis es la más ampliamente usada (16), se basa en la localización del lugar predominante dónde se localiza la inflamación (es decir, anterior, intermedia, posterior o panuveítis). La localización de la afectación anatómica predominante, además de clasificar, apunta a probables causas. La uveítis anterior afecta al segmento anterior del ojo (iritis, ciclitis e iridociclitis). En la uveítis intermedia, el vítreo es el sitio principal de la inflamación. El término pars planitis es usado para un subconjunto de uveítis intermedia con formación de bancos (“snowbanks”, acumulación de células inflamatorias y residuos a lo largo de la pars plana y ora serrata) o bolas de nieve (“snowballs”, agregados de células en el vítreo inferior), de etiología idiopática (17). La uveítis posterior se refiere a la inflamación en la retina, coroides y los vasos retinianos. El término panuveítis se refiere a la asociación de inflamación en los tres segmentos descritos(1) (Tabla 1).

El grupo de trabajo de normalización de la nomenclatura de uveítis (The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) working group) también definió una serie de términos descriptivos estableciendo una *clasificación de las uveítis según su evolución clínica* de acuerdo al inicio de aparición, duración y curso clínico y una *clasificación del grado de actividad inflamatoria*. A continuación, en la tabla 2 y 3 se explican con detalle.

**Tabla 1.** Clasificación anatómica de la Uveítis del Grupo de trabajo SUN.

Tipo	Sitio primario de la inflamación	Incluye
Uveítis Anterior	Cámara anterior	Iritis Iridociclitis Ciclitis anterior
Uveítis Intermedia	Vítreo	Pars planitis Ciclitis posterior Hialitis
Uveítis Posterior	Retina o coroides	Coroiditis foca, multifocal o difusa Coriorretinitis Retinocoroiditis Retinitis Neuroretinitis
Panuveítis	Cámara anterior, vítreo y retina o coroides	

**SUN:** Standardization of Uveitis Nomenclature

**Tomado de:** The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol 2005; 140(3): 509-516

**Tabla 2.** Terminología de actividad de la Uveítis del Grupo de trabajo SUN.

Término	Definición
<b>Inactiva</b>	Celularidad grado 0
<b>Empeoramiento de la actividad</b>	Aumento en 2 pasos en el nivel de inflamación (ej. de células en cámara anterior, opacidad vítrea) o incremento de grado 3+ a 4+
<b>Mejoría de la actividad</b>	Reducción en 2 pasos en el nivel de inflamación (ej. de células en cámara anterior, opacidad vítrea) o reducción al grado 0
<b>Remisión</b>	Enfermedad inactiva por $\geq 3$ meses tras retirada de todos los tratamientos

**SUN:** Standardization of Uveitis Nomenclature

**Tomado de:** The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol 2005; 140(3): 509-516



**Tabla 3.** Descriptores de Uveítis del Grupo de trabajo SUN.

Categoría	Descriptor	Comentario
INICIO	Súbito	
	Insidioso	
DURACIÓN	Limitada	≤ 3 meses de duración
	Persistente	> 3 meses de duración
CURSO	Agudo	Episodio caracterizado por inicio súbito y duración limitada
	Recurrente	Episodios repetidos separados por periodos de inactividad SIN tratamiento de ≥ 3 meses en duración
	Crónico	Uveítis persistente con recidiva en < 3 meses tras retirada del tratamiento

**SUN:** Standardization of Uveitis Nomenclature. **Tomado de:** The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol 2005; 140(3): 509-516

La clasificación anatómica de la uveítis se estableció originalmente por el Grupo Internacional de Estudio de Uveítis (International Uveitis Study Group, IUSG) (Tabla 4). Dentro de esta clasificación, se sugirió utilizar el término uveítis intermedia para reemplazar aquellos utilizados anteriormente, como pars planitis, ciclitis posterior, hialitis y retinocoroiditis basal (18). Sin embargo, el uso de los términos uveítis intermedia y pars planitis continuó siendo confuso. En 2005, el grupo de trabajo SUN propuso nuevos estándares para la clasificación de la localización anatómica, respaldando la importancia del esquema de clasificación propuesto previamente por el IUSG. Sin embargo, señaló y abordó algunas ambigüedades en el sistema IUSG: 1) Uso distintivamente de los términos uveítis intermedia y pars planitis, 2) Definición de panuveítis como la inflamación observada en cámara anterior, vítreo y retina (sin considerar el edema macular y la neovascularización dentro de la clasificación), 3) y

concernientes a la evolución de la enfermedad (Tablas 3 y 5).

Las clasificaciones anatómicas del IUSG y del grupo SUN fueron pasos importantes en el proceso de estandarización de la terminología y nomenclatura de las uveítis. Sin embargo, la inflamación intraocular no es un proceso estático ni estanco, si no que pueden producirse formas superpuestas con implicación de diferentes estructuras intraoculares de forma simultánea (por ejemplo, uveítis anterior e intermedia, uveítis posterior e intermedia) (19).

**Tabla 4.** Recomendaciones del Grupo Internacional de Estudio de Uveítis (IUSG) para los criterios anatómicos de uveítis.

Uveítis anterior

Iritis

Ciclitis anterior

Iridociclitis

Uveítis intermedia (conocida anteriormente como pars planitis)

Ciclitis posterior

Hialitis

Retinocoroiditis basal

Uveítis posterior

Coroiditis focal, difusa o multifocal, corioretinitis, retinocoroiditis o neurouveítis

Panuveítis

**Tomado de:** International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. Am J Ophthalmol. 1987 Feb 15;103(2):234-5.

**Tabla 5.** Recomendaciones del Grupo Internacional de Estudio de Uveítis (IUSG) sobre los criterios útiles para describir la evolución de la enfermedad.

Cada episodio se evaluará por separado	
Inicio: Insidioso Súbito	Duración: Corto (<3 meses) Largo o crónico (> 3 meses)
Actividad: Leve Severa	Patrones: 1 episodio Episodios repetidos
Alteraciones observadas en: Agudeza visual (de... a...) Campo visual Electroretinograma Electrooculograma Otras	
El daño visual puede ser Grave: si la pérdida visual es $\geq 50\%$ de la visión previa a la enfermedad o si hay una pérdida $\geq 50\%$ de las amplitudes del ERG desde lo normal. Leve: si la pérdida visual es $<50\%$ de la basal o si las amplitudes del ERG se reducen en $<50\%$ .	
Respuesta de la inflamación a la terapia con corticosteroides. Sensible Resistente (al equivalente terapéutico de 100 mg de prednisona/día) Corticodependiente: Sí (¿cuánto se necesita?) No	

**Tomado de:** International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. Am J Ophthalmol. 1987 Feb 15;103(2):234-5.

## 1.5. Complicaciones de las uveítis.

La inflamación intraocular puede producir complicaciones y secuelas, que suelen estar asociadas a disminución de la agudeza visual. Entre ellas se encuentran:

### 1.5.1. Edema Macular:

Como se había mencionado previamente, es una de las causas principales de pérdida de agudeza visual en pacientes con uveítis (20). Suele ser consecuencia de la inflamación intraocular activa, aunque su gravedad no siempre va relacionada con el grado de inflamación.

### 1.5.2. Catarata:

Puede ser consecuencia de la inflamación crónica o recurrente o resultado del tratamiento

con corticoides. También constituye una de las causas principales de pérdida de visión (21), afortunadamente la cirugía de cataratas realizada en el momento adecuado (22), tiene buen pronóstico en la mayoría de los tipos de uveítis (23).

### **1.5.3. Glaucoma:**

El aumento de la presión intraocular (PIO) secundario a inflamación intraocular con frecuencia es un reto diagnóstico y terapéutico. Por lo general es persistente y gravemente lesiva, aunque en algunos casos el aumento de la PIO es transitorio e inocuo. También puede ser resultado del tratamiento con corticoides.

### **1.5.4. Otras:**

- Hipotonía.
- Queratopatía en banda.
- Desprendimiento de retina regmatógeno.
- Neuropatía óptica.
- Formación de membrana epimacular.
- Neovascularización retiniana y/o coroidea.
- Fibrosis submacular.

## **1.6. Abordaje Diagnóstico.**

Sobre la base de la historia clínica (motivo de consulta, evolución, antecedentes, etc) resultado de la información proporcionada por el paciente y la exploración, un oftalmólogo probablemente puede determinar el tipo de inicio de la uveítis, la simetría (unilateral o bilateral), la localización y en algunos casos le permite sospechar el diagnóstico etiológico. Si la historia clínica o el examen oftalmológico sugieren un diagnóstico específico, es posible que se requiera un equipo de trabajo multidisciplinar y

la realización de pruebas de laboratorio seleccionadas, siempre evitando pruebas innecesarias que además pueden generar confusión y retraso en el diagnóstico (24).

De las pruebas complementarias oftalmológicas durante la exploración del paciente, solo profundizaremos en la tomografía de coherencia óptica por considerarla la más útil para el objetivo de este estudio.

### **1.6.1 La Tomografía de Coherencia óptica**

La búsqueda de un sistema de evaluación objetivo, fiable y rápido para la evaluación de la actividad de la uveítis, se ha enfocado en gran medida en la tomografía de coherencia óptica (OCT). Se trata de un método diagnóstico que utiliza ondas de luz, no invasivo y reproducible que permite mediante una captura rápida el estudio de la morfología y los cambios en las estructuras intraoculares (25). La OCT está basada en la interferencia local entre dos señales: señal de referencia y señal objeto de estudio (26, 27); puede producir en tiempo real una imagen transversal, es decir, una imagen bidimensional en el espacio con coordenadas axial y lateral del objeto de estudio. Existen varios métodos de OCT que varían en aspectos técnicos. La OCT de dominio tiempo (TD-OCT), proporciona la reflectividad de un solo punto en profundidad (400 escáneres axiales por segundo con una resolución axial aproximada de 10  $\mu\text{m}$ ). Los instrumentos de OCT de dominio espectral (SD-OCT) facilitan valores de reflectividad para todos los puntos a lo largo del rango axial a la vez, es decir, recopila simultáneamente información de reflectividad a diferentes profundidades del tejido explorado, con una frecuencia de exploración de al menos 18.000 exploraciones axiales por segundo con una resolución axial de 5  $\mu\text{m}$ . Esto confiere superioridad a los métodos de dominio espectral con respecto a TD-OCT en términos de tasa de adquisición (27, 28). La tomografía de coherencia óptica con imagen de profundidad mejorada (EDI-OCT) es un procedimiento de adquisición modificado con

un pico de sensibilidad mas profunda en el ojo que permite a dispositivos de SD-OCT recopilar imágenes con mayor detalle de estructuras como la coroides y la esclerótica pero que tiene como desventaja una disminución simultánea en la capacidad de visualización de tejidos como el vítreo y la retina interna que están más cerca de la fuente de luz (29, 30). OCT swept source (SS-OCT) es la última generación de imagen estructural. Se caracteriza por una longitud de onda más larga y un menor decaimiento de la sensibilidad axial, por lo tanto, puede realizar evaluaciones integrales tanto de las estructuras superficiales como de las profundas en la misma exploración (30).

## 1.7. Métodos de Cuantificación de la Inflamación Intraocular

### 1.7.1. Basados en la exploración clínica

Sistemas de cuantificación de la inflamación del segmento anterior utilizando el recuento de células en el humor acuoso fueron descritos por primera vez en 1959 (31) (Tabla 6). Más adelante, el grupo de trabajo SUN estableció una escala biomicroscópica estandarizada de inflamación para la cámara anterior, que es la utilizada en la actualidad, basada en el recuento de células mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura usando una escala ordinal de severidad de 0-4+ (1) (Tabla 7)

**Tabla 6.** Clasificación de Hogan et al. para gradación de células en cámara anterior.

Grado	Células por campo*
0	No células
1+	5-10
2+	10-20
3+	20-50
4+	>50

\*Haz amplio con hendidura estrecha.

**Tomado de:** Signs and symptoms of uveitis. I. Anterior uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1959;47(5 Pt 2):155-170. doi:10.1016/s0002-9394(14)78239-x.

**Tabla 7.** Esquema de gradación del grupo de trabajo SUN para células en cámara anterior.

Grado	Células por campo*
0	< 1
0.5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

**SUN:** Standardization of Uveitis Nomenclature

\*El tamaño del campo es 1 mm por 1 mm con el haz de hendidura

**Tomado de:** The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol 2005; 140(3): 509-516

Se trata de un sistema subjetivo que viene con una variedad de limitaciones comunes a todas las evaluaciones subjetivas, es poco discriminativo y poco reproducible, por lo tanto, susceptible de variación interobservador (32). Además el conteo de células en cámara anterior con este sistema de clasificación, podría verse afectado por el brillo del haz de la lámpara de hendidura (33).

Otro signo de actividad inflamatoria en la cámara anterior, es el *flare*, que consiste en el aspecto que toma el humor acuoso en pacientes con uveítis (rico en proteínas inflamatorias por alteración de la barrera hemato-acuosa), al paso de la luz. Este fenómeno óptico descrito por primera vez en 1869 se conoce como efecto Tyndall o *flare*, y es causado por la retrodispersión de la luz al pasar por contenidos turbios. El grupo SUN consensuó utilizar como estándar una clasificación clínica adaptada de la clasificación original de Hogan et al (31), basada en la intensidad del *flare* en función del grado de visualización de los detalles de las estructuras en cámara anterior mediante la exploración con lámpara de hendidura (Tabla 8). Este sistema subjetivo es cualitativo, altamente observador dependiente y con una concordancia interobservador baja, siendo

Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Introducción.

la medida menos reproducible para cuantificar la inflamación en la cámara anterior (32, 34), por lo que aún continúa el debate de si evaluar o no el flare acuoso, a pesar de ser un signo distintivo de actividad inflamatoria intraocular (35).

**Tabla 8.** Gradaciones del *flare* en cámara anterior.

Grado	Hogan et al.*	Grupo de trabajo SUN†
0+	Completamente ausente	Ausente
1+	Muy ligero (apenas detectable)	Débil
2+	Moderado (detalles claros del iris y cristalino)	Moderado (detalles claros del iris y cristalino)
3+	Marcado flare (detalles confusos del iris y cristalino)	Marcado (detalles confusos del iris y cristalino)
4+	Intenso (humor acuoso coagulado, fijo con considerable fibrina)	Intenso (exudado de fibrina o humor acuoso plástico)

SUN: Standardization of Uveitis Nomenclature

\*Tomado de: Signs and symptoms of uveitis: I. Anterior uveitis. Am J Ophthalmol 1964;47:155–170

†Tomado de: The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol 2005; 140(3): 509-516

La inflamación que afecta el segmento posterior del ojo puede conducir a la infiltración de células inflamatorias y exudación inflamatoria rica en proteínas en el vítreo, que resulta en turbidez (36, 37).

La cuantificación clínica de las células inflamatorias en el vítreo puede depender de la forma en que se examina el ojo, ya que en algunos casos están localizadas en solo una parte de la cavidad vítrea. Además, el tamaño pupilar, opacidades corneales o del cristalino también pueden dificultar el proceso de gradación. Inicialmente, Kimura et al describieron una gradación de células en vítreo usando una lente Hruby para cuantificar las células en retroiluminación, visualizadas como puntos negros (36). Nussenblatt et al (38) calificaron las células y opacidades de toda la cavidad vítrea utilizando una lámpara de hendidura con la lente Hruby de una manera similar al enfoque de Kimura et al (Tabla



9). Sin embargo, notaron que en algunas uveítis (pars planitis), las células inflamatorias tienden a agregarse en grupos “snowballs” que se asientan en la periferia inferior cerca de la superficie de la retina y que se ven mejor con el oftalmoscopio indirecto que con lente de contacto. Los autores reconocieron que el conteo de células vítreas clínicamente no es un buen marcador de actividad inflamatoria, ya que en algunos casos las células inflamatorias pueden ser difíciles de diferenciar de los restos vítreos en estados de inactividad inflamatoria, considerando la turbidez vítrea como mejor indicador de la inflamación activa, ya que combina el efecto óptico de la infiltración celular y fuga de proteínas. En este sentido, Kimura et al propusieron en 1959, una escala subjetiva de 5 niveles de turbidez vítrea basada en la claridad oftalmoscópica del fondo de ojo (36) (Tabla 10). Para mejorar la reproducibilidad de la clasificación para ensayos clínicos, Nussenblatt et al publicaron unas fotografías clínicas que ilustraban 6 grados de neblina vítrea de pacientes con uveítis intermedia y posterior en el año 1985 (39) (Figura 1).

**Tabla 9.** Clasificación de células vítreas con uso de la lente Hruby.

Células en campo de retroiluminación	Descripción	Grado
0-1	Transparente	0+
2-20	Pocas opacidades	Trazas
21-50	Opacidades dispersas	1+
51-100	Moderadas opacidades	2+
101-250	Muchas opacidades	3+
>250	Opacidades densas	4+

**Tomado de:** Uveitis: fundamentals and clinical practice, 4rd ed. Philadelphia: Mosby, 2010.

**Tabla 10.** Clasificación de las opacidades en el vítreo.

Grado	Opacidades en el vítreo
0	No opacidades
+	Pocas opacidades dispersas finas y gruesas. Fondo de ojo claramente visto.
++	Opacidades finas y gruesas dispersas pero detalles del fondo de ojo algo oscurecidos.
+++	Muchas opacidades con marcado desenfoque de fondo de ojo.
++++	Opacidades densas que impiden la visualización de el fondo de ojo.

**Tomado de:** Signs and symptoms of uveitis. II. Classification of the posterior manifestations of uveitis. Am J Ophthalmol. 1959 May;47(5 Pt 2):171-6

En el 2005, el mismo grupo de trabajo SUN no alcanzó un consenso para la clasificación inflamatoria del segmento posterior, y se decidió recomendar el uso de la escala fotográfica de opacidad vítrea descrita por Nussenblatt et al (National Eye Institute, NEI Vitreous Haze Score) (39) con la enmienda de que el grado trazas se registrara como 0.5+. Con este sistema el paciente es examinado mediante oftalmoscopia indirecta con lente de 20 dioptrías y se comparan los hallazgos con una serie de fotografías estándar en una escala ordinal de 0 a 4+, siendo 0 el vítreo claro y 4+ la mayor turbidez vítrea que no permite la visualización del fondo de ojo. En el grado 3+ se puede ver la papila con bordes borrosos, el 2+ permite una mejor visualización de los vasos retinianos mientras el 1+ permite una mejor definición de la cabeza del nervio óptico como de los vasos. El grado 0.5+ o trazas presenta un ligero desenfoque del margen de la papila y mala visualización del reflejo de la capa de fibras nerviosas; en algunos casos las diferencias con el grado 0 son sutiles. Esta escala es la que, en la actualidad, sigue utilizándose para la valoración de la actividad inflamatoria en el segmento posterior, lo que hace que la turbidez vítrea sea un resultado primario clave en ensayos clínicos para el desarrollo de nuevos

## Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Introducción.

tratamientos, ya que la disminución de la turbidez vítrea se acompaña de una mejora en la agudeza visual en muchos casos (36, 40, 41). La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration) acepta como un único criterio de valoración de eficacia para tratamientos en la uveítis no infecciosa, el porcentaje de pacientes que alcanzan un grado de turbidez vítrea de 0 (Taller de la Sociedad de Uveítis Americana/ Universidad de California en Los Angeles-UCLA, del 22 al 23 de marzo de 2019, UCLA Stein Eye institute). No obstante, esta escala tiene varias limitaciones: 1) Es subjetiva con una concordancia inter-observador moderada (32, 42), 2) No es continua, 3) Discrimina muy poco entre grados bajos de opacidad en el vítreo (0.5+ o 1+), 4) Tiene una sensibilidad limitada para los ensayos clínicos (donde se requiere un cambio de 2 grados para que sea significativo) (1, 43, 44). Por otra parte, hay muchas formas de uveítis del segmento posterior que no se asocian a niveles significativos de opacidad del vítreo en las fases de actividad.

**Figura 1.** Escala fotográfica de opacidad vítrea NEI (National Eye Institute).



Gradación de turbidez vítrea: de 0+ (no turbidez) a 4+

**Tomado de:** Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology*. 1985 Apr;92(4):467-71.

En el 2010, basándose también en el uso de fotografías de fondo de ojo, Davis et al propusieron un método de clasificación de la neblina vítrea utilizando una escala de 9 niveles conocida como escala de Miami, a partir de fotografías de un fondo de ojo normal a través de filtros de oclusión de Bangerter calibrados colocados frente a la lente de la cámara, para crear un aumento de borrosidad óptica, simulando un aumento de la turbidez vítrea (43). Estos filtros se utilizaron individualmente o en combinación para crear la escala de 9 puntos separados por aproximadamente 0.3 unidades logarítmicas de resolución espacial, equivalente a duplicar el ángulo visual, por lo tanto, los niveles corresponden aproximadamente con una agudeza visual decimal Snellen de 1.0, 0.8, 0.4, 0.2, 0.1, 0.04, 0.02, 0.01 y 0.002. El grado 0 no tenía filtro superpuesto. Los grados de neblina 1, 2, 3 y 4 usaron filtros 0.8, 0.4, 0.2 y 0.1, respectivamente. Los grados 5, 6, y 7 se consiguieron superponiendo el filtro 0.1 sobre los filtros 0.4, 0.2 y 0.1, respectivamente. El grado 8 fue una superposición del filtro 0.1 y el 0.2. Las fotografías se digitalizaron y se creó una escala ordinal de 0 (ninguna) a 8 (nivel más alto de opacificación en el que se pueden ver los detalles del fondo de ojo). Para su validación, se compararon fotografías digitalizadas de fondos de ojo de pacientes con uveítis con las fotos estándar con excelente concordancia intra e interobservador en un centro de lectura. Estos hallazgos fueron replicados utilizando imágenes de referencia de pacientes enrolados en un ensayo clínico importante (Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) trial) (44). Posteriormente fue evaluado en la práctica clínica diaria, presentando una concordancia interobservador modesta. Al disponer de mas pasos, esta escala tiene la ventaja potencial de ampliar la elegibilidad de pacientes para ensayos clínicos. Si bien, también es confiable y tiene una concordancia inter-observador similar a la escala NEI, comparte algunas limitaciones con esta última, al ser una escala de clasificación subjetiva

(42). Más adelante, Passaglia et al describieron un algoritmo de procesamiento de imágenes aplicado a fotografías de fondo de ojo de pacientes con uveítis para cuantificar la turbidez vítrea de forma automatizada, con una fuerte correlación entre las gradaciones del algoritmo y los grados calificados por expertos para la escala de Davis y la escala NEI

(45). Con el uso de estas escalas, el oftalmólogo debe tener en cuenta que las cámaras fotográficas pueden registrar opacidades no vítreas (opacificación del cristalino, cicatrices corneales, opacificación capsular), generando artefactos con deterioro de la calidad de las imágenes que puede conducir a falsos positivos.

En resumen, las escalas de clasificación inflamatoria que se emplean por separado en el día a día en todo el mundo son subjetivas, no continuas, con una capacidad discriminativa variable según el grado de inflamación y con una sensibilidad limitada, por lo que pueden conducir a una estratificación, selección y seguimiento incorrecto de los pacientes con uveítis.

### **1.7.2. Basados en sistemas angiográficos**

El edema macular (EM) es una de las principales causas de pérdida de agudeza visual en los pacientes con uveítis (20, 46, 47, 48). La mayoría de los casos constituye una complicación de las uveítis intermedias, posteriores o panuveítis, pero también los ojos con uveítis anterior pueden desarrollar EM uveítico (49, 50, 51, 52). Durante muchos años fue considerado como crónico e irreversible en algunos pacientes. Terapias actuales, como los dispositivos intravítreos de liberación lenta de esteroides o los nuevos tratamientos biológicos, han cuestionado posiblemente el concepto de EM crónico e irreversible en los pacientes con uveítis (53). En un intento de clasificación del EM, se describieron varios sistemas según los hallazgos en angiografía fluoresceína con baja aceptación de la comunidad científica (54, 55).

Por otro lado, la coroides es otra porción implicada en algunos tipos de inflamación intraocular. La coroides es la estructura más vascularizada del ojo y contribuye a la mayor parte del riego sanguíneo ocular incluyendo la retina externa (56). La inaccesibilidad de las estructuras coroideas al examen clínico directo hace que el oftalmólogo dependa en muchas ocasiones de técnicas de imagen para su evaluación.

Las lesiones coriorretinianas son difíciles de clasificar debido a su variabilidad morfológica. En el 2010, Tugal-Tutkun et al propusieron un sistema semicuantitativo de estadiaje angiográfico dual con angiografía fluoresceínica (FA) y angiografía verde de indocianina (ICGA) para uveítis con el objetivo de estimar la magnitud de la inflamación retiniana y/o coroidea que facilitara el seguimiento y monitorización de la enfermedad. Asignaron puntuaciones a los signos angiográficos que representan un proceso inflamatorio en curso en el segmento posterior (Tablas 11 y 13). Calificaron y determinaron un puntaje máximo de cada signo según el impacto (severidad y/o extensión) que tenía en la inflamación intraocular activa según apreciación del investigador (Tablas 12 y 14), y luego multiplicaron el puntaje total de ICGA por un coeficiente de 2 para ajustar a la puntuación total de FA, que les permitiera una comparación directa y determinar si la inflamación es predominantemente retiniana o coroidea. Para determinar la extensión de algunos signos dividieron el fondo de ojo en cuatro cuadrantes mediante una línea horizontal y una vertical atravesando el disco óptico (57). Posteriormente, reportaron una concordancia interobservador de moderada a sustancial en la puntuación total comparativa FA / ICGA (58), pero aún no ha sido validado en la práctica clínica diaria y actualmente tiene un menor impacto.

**Tabla 11.** Sistema de puntuación con angiografía fluoresceínica.

Signo Angiográfico	Puntaje
<i>Hiperfluorescencia del disco óptico a los 5-10 min</i>	
Tinción normal del borde escleral.	0
Tinción del disco con márgenes distintos.	
Parcial	1
Difusa	2
Fuga en el disco óptico con borrosidad de márgenes y de vasculatura papilar	3
<i>Edema Macular a los 10 min</i>	
Hiperfluorescencia tenue	1
Anillo de fuga incompleto	2
Anillo completo de fuga	3
Agrupación de tinte en espacios quísticos	4
<i>Tinción y/o fuga vascular retiniana a los 5-10 min</i>	
Arcadas de polo posterior	
Focal	1
Área más extendida o multifocal pero limitada	2
Difusa	3
Por cada cuadrante	1
<i>Fuga capilar a los 5-10 min</i>	
Polo posterior (excluyendo el anillo de fuga perifoveal)	
Limitada	1
Difusa	2
Por cada cuadrante	
Focos de fuga limitados en área o intensidad	1
Fuga difusa	2
<i>No perfusión capilar retiniana</i>	
Isquemia macular (agrandamiento de la zona avascular foveal)	1
Polo posterior (excluida la isquemia macular)	1
Por cada cuadrante	1
<i>Neovascularización del disco óptico</i>	2
<i>Neovascularización en otros sitios</i>	
En un foco	1
Múltiple	2
<i>Fugas detectadas</i>	
Área limitada o en un foco ( $\leq 3$ DD)	1
Extensa ( $>3$ DD)	2
<i>Tinción retiniana y/o acumulación subretiniana a los 5-10 min</i>	
Área limitada o en un foco ( $\leq 3$ DD)	1
Extensa ( $>3$ DD)	4

DD, diámetro de disco óptico

**Tomado de:** Angiography Scoring for Uveitis Working Group (ASUWOG). Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). Int Ophthalmol. 2010 Oct;30(5):539-52.

**Tabla 12.** Puntuación total máxima para angiografía fluoresceínica.

Signo Angiográfico	Puntaje máximo
Hiperfluorescencia del disco óptico	3
Edema Macular	4
Tinción y/ o fuga vascular retiniana	7
Fuga capilar	10
No perfusión capilar retiniana	6
Neovascularización del disco óptico	2
Neovascularización en otros sitios	2
Fugas detectadas	2
Tinción retiniana y / o acumulación subretiniana	4
Total	40

**Tomado de:** Angiography Scoring for Uveitis Working Group (ASUWOG). Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). Int Ophthalmol. 2010 Oct;30(5):539-52.

**Tabla 13.** Sistema de puntuación con angiografía verde de indocianina.

Signo Angiográfico	Puntaje
<i>Hiperfluorescencia temprana de los vasos estromales a los 0-5 min</i>	
Polo posterior	1
1-2 cuadrantes	1
Más de 2 cuadrantes	2
<i>Vasculitis coroidea a los 10-20 min (vasos difusos)</i>	
Débil: vasos difusos, curso reconocible (focal / difuso)	1
Moderado: vasos más borrosos pero se puede suponer el curso	
Área limitada/localizada ( $\leq 2$ cuadrantes)	2
Difusa ( $> 2$ cuadrantes)	3
O vasos borrosos sin ningún curso reconocible	
Área limitada/localizada ( $\leq 2$ cuadrantes)	4
Difusa ( $> 2$ cuadrantes)	6
<i>Áreas o puntos oscuros (excluida la atrofia) (que indican focos estromales coroides o no perfusión coriocapilar)</i>	
Polo posterior	
Escasa y / o débil	
Numerosas y / o pronunciadas	1
Por cada cuadrante	2
Escasa y / o débil	
Numerosas y / o pronunciadas	1
	1.5
<i>Hiperfluorescencia del disco óptico (<math>&gt; 15</math> min)</i>	
Perceptible	1
Pronunciada	3

**Tomado de:** Angiography Scoring for Uveitis Working Group (ASUWOG). Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). Int Ophthalmol. 2010 Oct;30(5):539-52.



**Tabla 14.** Puntuación total máxima para angiografía verde de indocianina.

Signo Angiográfico	Puntaje máximo
<i>Hiperfluorescencia temprana de los vasos estromales</i>	3
<i>Vasculitis coroidea (vasos difusos)</i>	6
<i>Áreas o puntos oscuros</i>	8
<i>Hiperfluorescencia del disco óptico</i>	3
Total	20

**Tomado de:** Angiography Scoring for Uveitis Working Group (ASUWOG). Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). *Int Ophthalmol.* 2010 Oct;30(5):539-52.

También se ha descrito el uso de angiogramas de FA de campo ultra amplio como el sistema Optos (Optos PLC, Dunfermline, Scotland, UK) de hasta 200 grados (82%) de la retina para cuantificar la presencia de patología vascular periférica en pacientes con uveítis. Se trata de un sistema semicuantitativo mediante la delineación manual de las áreas de interés por fuera de las arcadas vasculares temporales, cuantificadas en píxeles y expresadas como porcentaje del área total (59). La vasculitis focal periférica y la fuga capilar difusa demostraron ser marcadores importantes de actividad, y además mostraron una correlación significativa con el desarrollo de complicaciones (edema macular y neovascularización) (59). Los resultados de Pecun et al (60) coinciden, sin embargo, encontraron también fuga vascular en angiogramas FA de pacientes con uveítis clínicamente inactiva, reafirmando la necesidad de una medida objetiva de cuantificación de la inflamación intraocular.

A pesar de la capacidad potencial de cuantificación de las lesiones vasculares periféricas en uveítis que ofrece este método basado en imágenes de campo ultra amplio, no existe un método automatizado validado de cuantificación continua de éstas ni una definición aceptada para actividad intraocular determinada solo por fuga vascular.

La tecnología empleada para la valoración de las imágenes de FA e ICGA no proporciona parámetros de medida precisos y objetivos de la inflamación en pacientes con uveítis, por lo tanto, el análisis de los angiogramas permanece siendo solo descriptivo por parte del oftalmólogo.

### **1.7.3. Basados en sistemas tomográficos**

Las tecnologías de OCT son herramientas esenciales y frecuentemente utilizadas en la práctica clínica en patologías como las uveítis (61, 62). Recientemente, se han publicado trabajos describiendo la evaluación objetiva de los signos de inflamación en la cámara anterior, usando la tecnología OCT de dominio espectral (63). Para la cuantificación de células de la cámara anterior, los algoritmos basados en SD-OCT han demostrado una buena correlación con las escalas biomicroscópicas y suficiente sensibilidad para detectar pequeños cambios. También se ha cuantificado de manera objetiva la inflamación en cámara anterior utilizando OCT swept source (SS-OCT) con buena correlación con la escala clínica SUN (64, 65, 66). En la OCT, las células en cámara anterior se visualizan como puntos hiperreflectantes, por el contrario, la presencia de proteínas (*flare*) en humor acuoso es usualmente indetectable en las imágenes, por lo que necesitan ser procesadas para obtener medidas de forma indirecta.

Del mismo modo, se ha publicado un método para la medición objetiva de la opacidad vítrea utilizando SD-OCT (67). En este método, las imágenes se analizan utilizando un software que proporciona mediciones absolutas de las intensidades de señal del epitelio pigmentario y del vítreo, que se comparan para generar una relación de densidad óptica relativa con unidades arbitrarias que muestra una buena correlación con la gradación clínica subjetiva, incluso en pacientes afáquicos u ojos vitrectomizados (68). La reflectividad vítrea en la OCT aumenta en la inflamación lo cual ha sido explicado por la

presencia de componentes inflamatorios y proteínas (69, 70), por lo tanto, los puntajes decimales altos de este índice sugieren una mayor dispersión del exudado de proteínas inflamatorias en el vítreo y puntuaciones más bajas, un vítreo más claro. En un estudio retrospectivo de Sreekantam et al (71), evaluaron esta ratio de intensidad relativa del vítreo y el epitelio pigmentario con SD-OCT en pacientes con uveítis (anterior, intermedia, panuveítis) y EMQ asociado y compararon el antes y después de una inyección sub-tenoniana de acetato de triamcinolona. Encontraron una reducción significativa de esta medida tras el tratamiento y correlaciones positivas significativas con el grosor macular central y la agudeza visual.

La presencia de edema macular se determina también mediante OCT en la práctica clínica diaria (72, 73, 74). Esta acumulación de líquido en el espacio intersticial de la mácula es difícil de evaluar mediante biomicroscopía, principalmente en patologías que pueden presentar opacidad de medios como las uveítis. La segmentación automatizada de las capas de la retina con la OCT permite mediciones precisas y objetivas del grosor macular central (CMT), convirtiéndose en la escala cuantitativa más ampliamente empleada para el diagnóstico y seguimiento del EM en todo el mundo (75, 76). Estudios previos han reportado que el CMT es significativamente mayor de lo normal en ojos uveíticos con inflamación activa (77, 78, 79, 80, 81, 82). Además, el CMT ha demostrado una buena correlación negativa con la agudeza visual y ha sido reconocido como un factor pronóstico independiente en las uveítis (46, 76, 83, 84).

Por último, las lesiones coriorretinianas pueden coexistir con otros tipos de inflamación intraocular, tanto anterior, intermedia como posterior o pueden, de hecho, aparecer como los principales signos de inflamación, como ocurre en algunas formas de coroiditis. La evaluación y cuantificación de tales lesiones puede representar un desafío para el clínico. Se ha publicado en la literatura, el uso de mapas de grosores secuenciales para detectar y

cuantificar algunas lesiones inflamatorias del polo posterior (85) y también se han descrito varias tecnologías de procesamiento de imágenes, incluyendo el análisis *en face* de la OCT, para evaluar objetivamente y monitorizar la progresión de ciertas lesiones coriorretinianas, midiendo principalmente el área de píxeles de las lesiones como una proporción del área total enfocada en la imagen (86, 87).

Nuevas tecnologías OCT permiten la adquisición de escaneos de alta definición de la parte anterior (cornea-cámara anterior-iris) y segmento posterior (vítreo-retina-coroides) del ojo utilizando dos módulos diferentes integrados en el mismo dispositivo. SS-OCT es un tipo de OCT de dominio frecuencial, temporalmente codificado que, a través de una alta velocidad de escaneo, obtiene una resolución muy superior a otros tipos de OCT: una micra, en lugar de las 8 micras que obtienen los OCT de dominio espectral (30, 88). El SS-OCT aporta una significativa mejora en relación con el OCT convencional. Gracias a la luz de exploración de longitud de onda larga (1.050 nm), se ha optimizado la penetración en las capas más profundas del ojo (30, 89). Además, también penetra mejor a través de las cataratas, pupilas pequeñas, opacidades del vítreo, los vasos sanguíneos y la esclerótica. Esto puede ser de gran importancia en las uveítis. La velocidad de exploración aproximadamente es dos veces más rápida que en otros tipos de OCT, aportando más información, mayor eficiencia y gran calidad de imagen. Su alta velocidad de escaneo (velocidad de exploración axial de 100.000 Hz) también le hace aumentar su penetración tisular. Esta mayor resolución y penetración es especialmente útil en los casos de uveítis, ya que frecuentemente presentan opacidad de los medios oculares como vitritis e inflamación severa del segmento anterior. En consecuencia, la SS-OCT permite obtener una mayor resolución de imagen, y esto podría ser de gran utilidad para el estudio y cuantificación de las células inflamatorias en la cámara anterior y en el vítreo. Su mayor penetración, además, permite el estudio y cuantificación del edema macular y la coroides

incluso en medios oculares parcialmente opacificados.

Recientes avances en la tecnología OCT incluyen la introducción de la angiografía OCT (OCTA). Constituye una técnica simple, rápida y no invasiva que permite la visualización de la vasculatura retiniana y coroidea mediante la adquisición de imágenes transversales y *en face* (imágenes que siguen un plano coronal, paralelas a la superficie del tejido de interés), aportando datos volumétricos de estas capas (90), es decir, combina información estructural con la visualización de flujo sanguíneo sin la necesidad de contraste intravenoso. Esta tecnología es especialmente relevante en el campo de la uveítis dado el potencial que tiene de localizar y delinear anomalías del flujo vascular (62, 91). También se ha reportado la utilidad de mapas de grosor retiniano *en face* SS-OCTA, en la valoración del engrosamiento macular, perivascular y generalizado en pacientes con uveítis intermedia (92).

#### **1.7.4. Basados en fotometría láser**

En 1988, Sawa et al (93) reportaron la fotometría celular y laser flare, un método no invasivo y cuantitativo para la cuantificación objetiva de la actividad inflamatoria en cámara anterior. Esta tecnología, utiliza un haz de láser proyectado en la cámara anterior que escanea una ventana de medición, la luz dispersada es detectada por un fotomultiplicador y procesada por un computador. La cantidad de luz dispersada es proporcional a la concentración y tamaño de las proteínas en el humor acuoso y el resultado se expresa en fotones por milisegundo. Los dispositivos que también cuentan con la función de recuento de células en cámara anterior, disponen de dos escáneres que operan sincronizados. El haz de láser escanea un volumen 2D fijado y al pasar a través de una partícula grande (célula inflamatoria) produce un pico. No se pueden realizar mediciones en ojos con opacidad corneal central, cámara anterior poco profunda y en

casos con sinequias posteriores o cataratas maduras, las medidas son poco confiables por aumento de la dispersión de la luz.

La fotometría láser *flare* para gradación objetiva del *flare* acuoso se ha investigado y usado en algunos estudios, con reportes de mejor precisión y reproducibilidad que la cuantificación clínica (94, 95, 96), pero la dificultad en diferenciar gránulos de pigmento de células inflamatorias (97), su costo y la falta de consenso sobre su utilidad clínica han limitado en gran medida su uso de forma rutinaria en los centros de uveítis a nivel mundial (98).



## **2. JUSTIFICACIÓN**



Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Justificación.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

En la actualidad no existe un índice de actividad de inflamación intraocular objetivo único que englobe a todas las estructuras intraoculares afectadas. Las decisiones terapéuticas se basan en la evaluación clínica, siendo las escalas actuales de clasificación inflamatoria, subjetivas además de no continuas y poco discriminatorias en los grados de baja inflamación. Por tanto, dichas escalas, tienen una sensibilidad limitada, lo que lleva a una estratificación, selección y seguimiento inapropiados de los pacientes uveíticos tanto en la práctica clínica diaria como en la evaluación de ensayos clínicos.

La medida objetiva y precisa de la inflamación intraocular permitiría evaluar la gravedad de la uveítis, mejorar de manera global la toma de decisiones terapéuticas y evaluación de la eficacia del tratamiento. Es decir, el momento apropiado de iniciar el tratamiento, el tipo más adecuado y monitorizar la respuesta a éste. También podría ser de gran relevancia en el diseño y en la definición de las variables de eficacia en los ensayos clínicos de nuevos fármacos para el tratamiento de las uveítis.

Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Justificación.

### **3. HIPÓTESIS**

Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Hipótesis.

### **3. HIPÓTESIS**

Los protocolos de adquisición de imágenes basados en SS-OCT del segmento anterior y posterior del ojo con uveítis podrían ser procesados mediante algoritmos de segmentación que permitirían obtener mediciones derivadas de la imagen. Éstas podrían ser integradas en un índice de actividad inflamatoria intraocular objetivo y compuesto, representativo del estado inflamatorio intraocular global.

Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Hipótesis.

## **4. OBJETIVOS**



Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Objetivos.

## **4. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL:**

Desarrollar un índice de actividad inflamatoria intraocular compuesto para uveítis basado en la tecnología SS-OCT (SS-UAS) que permita discriminar de forma objetiva el nivel de actividad inflamatoria intraocular global.

### **Objetivos específicos:**

- 1) Selección de biomarcadores objetivos, cuantitativos y de escala continua, adquiridos a través de SS-OCT.
- 2) Evaluar la consistencia interna del índice de actividad resultante derivada del análisis SS-OCT.
- 3) Evaluar la validez de constructo del índice resultante
- 4) Relacionar la puntuación de actividad resultante con la agudeza visual mejor corregida (BCVA) para obtener la validez de criterio
- 5) Medir la concordancia intra e inter-observador de la puntuación de actividad resultante y de sus componentes.
- 6) Evaluar la sensibilidad al cambio

Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Objetivos.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **5.1. Diseño del Estudio**

Estudio transversal consecutivo, controlado, observacional con pruebas de imagen oculares no invasivas y técnicas avanzadas de procesamiento de imagen. Se incluyeron ojos de pacientes con uveítis y controles sanos consecutivamente desde abril de 2017 hasta abril de 2019 (24 meses). Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional (HCB/2017/0663) y sigue las normas de la Declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil, octubre de 2013).

### **5.2. Población de referencia y de estudio**

La población de referencia la constituyen los pacientes con diagnóstico de uveítis de diferentes etiologías y con varios grados de inflamación intraocular. El estudio se llevó a cabo en un solo centro (Institut Clínic d' Oftalmología (ICOF), Hospital Clínic de Barcelona) con reclutamiento consecutivo de pacientes con inflamación intraocular en las consultas externas de uveítis y el departamento de urgencias oftalmológicas de dicho centro.

El presente estudio se llevó a cabo de forma exploratoria, por lo que no se realizó ningún cálculo formal del tamaño de la muestra. Sin embargo, teniendo en cuenta que la zona de influencia del Hospital Clínic, Barcelona Esquerra, cuenta con una población de 540.000 habitantes, con una incidencia media anual reportada de 51,91 casos de uveítis/100 000 habitantes (6), se calculó un número medio de uveítis activa atendida en nuestro centro de uveítis de referencia durante el período de estudio de 211 pacientes, con un intervalo de confianza de 3,32 a un nivel de confianza del 95%.

Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Material y métodos.

Calculamos un tamaño muestral de 143 casos (ojos) y 10 controles para alcanzar suficiente poder estadístico. Este cálculo fue aproximado porque el tamaño de la muestra resultó de un plan de estratificación prefijado según los diversos grados de inflamación en cámara anterior y vítrea según las escalas clínicas ordinales y la presencia o ausencia de otros signos inflamatorios detectables por fundoscopia y SS-OCT, de la siguiente manera:

- Un mínimo de 10 ojos para cada grado de la escala biomicroscópica SUN desde el grado 0+ (<1 célula/campo de 1x1mm) al grado 4+ de la escala biomicroscópica SUN (>50 células/campo de 1x1mm en la cámara anterior).
- Un mínimo de 10 ojos para cada grado de la escala fotográfica del National Eye Institute (NEI) desde el grado 0+ (quiescente) al grado 1+
- Un mínimo de 5 ojos para cada grado de la escala fotográfica del National Eye Institute (NEI) desde el grado 2+ al 4+ (máxima opacidad del vítreo).
- Un mínimo de 10 ojos con edema macular ( $\geq 300$  micras en el espesor macular central o CMT).
- Un mínimo de 10 ojos sin edema macular (<300 micras en el espesor macular central o CMT).
- Un mínimo de 10 ojos con lesiones coriorretinianas activas en el polo posterior.
- Un mínimo de 10 ojos sin lesiones coriorretinianas activas del polo posterior.

Cada ojo podía pertenecer a más de una categoría

Se puede apreciar que el cálculo del tamaño de la muestra se basa en al menos 10 eventos por variable en el plan de estratificación, como se sugiere en la literatura (99), excepto para los grados 2+ al 4+ de la escala fotográfica NEI, debido a que hoy en día es muy complicado encontrar ojos con elevada turbidez vítrea como 4+ (estos grados suelen excluirse en trabajos similares publicados, porque las imágenes no son comprobables con

Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Material y métodos.

SD-OCT por la opacidad de medios y por lo tanto, mala resolución); además, la agudeza visual puede ser inferior a 20/400 en las calidades vítreas 3+ y 4+ (lo cual dificultaba cumplir los criterios de inclusión detallados más adelante).

### **5.3. Criterios de Inclusión:**

- 1) Pacientes con uveítis diagnosticados por criterios clínicos en al menos 1 ojo. La inflamación intraocular podía ser quiescente (SUN 0+, NEI 0+, CMT <300 micras, sin lesiones activas coriorretinianas) o activa (SUN > 0+ y/o NEI > 0+ y/o CMT ≥ 300 micras y/o lesiones coriorretinianas activas). En los ojos con uveítis quiescentes, la inflamación intraocular previa debía estar documentada en informes clínicos accesibles o se debían constatar secuelas clínicas de inflamación intraocular previa en la exploración clínica. Ambos ojos de un paciente podían ser elegibles.
- 2) Agudeza visual mejor corregida (BCVA) en el o los ojos elegibles entre 20/400 y 20/20 (escala decimal de Snellen), excepto para ojos con grado 3+ o 4+ de la escala NEI en los que cualquier agudeza visual podía ser aceptada.
- 3) Presión intraocular (tonometría de aplanación) en el ojo elegible entre 5 y 30mmHg.
- 4) Consentimiento informado por parte del paciente.

### **5.4. Criterios de exclusión:**

- 1) Ojos con opacidad de medios significativa (es decir, leucomas corneales centrales, catarata ≥ C3N3P3 (LOCS III), membranas pupilares, entre otras).
- 2) Midriasis < 5 mm después de la dilatación farmacológica.
- 3) Antecedentes de cualquier cirugía ocular en los últimos 3 meses.
- 4) Enfermedad intraocular concomitante que distorsione la evaluación adecuada de la inflamación (por ejemplo, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad,



Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Material y métodos.

hialosis asteroide, fotocoagulación con láser, etc.).

5) Ojos con presencia de partículas melánicas o hemáticas en la cámara anterior o cavidad vítrea

6) Ojos con equivalente esférico (EE)  $\geq \pm 6.00$  dioptrías.

7) Cualquier examen de SS-OCT con un índice de calidad de la imagen  $<5$ , excepto para los grados 3+ o 4+ de la escala NEI en los cuales cualquier calidad de la imagen puede ser aceptada.

### **5.5. Protocolo de recogida de datos.**

Todo paciente potencialmente candidato a participar en el estudio debía ser cribado mediante una exploración oftalmológica básica bilateral. Si uno o ambos ojos cumplían con los criterios de inclusión y no cumplía con ningún criterio de exclusión, se procedía a cumplimentar la hoja de recogida de datos y al escaneo por SS-OCT del polo anterior y posterior del ojo/s incluido/s (V0) tras obtener el consentimiento informado. El paciente era tratado de su uveítis independientemente de su participación en el estudio y se citaba de nuevo, en un tiempo variable, dependiendo de la actividad inflamatoria (Tabla 5), para reevaluarlo mediante los mismos procedimientos descritos previamente (V1).

Los grupos de imágenes obtenidos fueron debidamente anonimizados y extraídos a un soporte digital ex profeso. Posteriormente, dichas imágenes se enviaban a la Unidad de Procesamiento y Análisis de Imágenes para obtener los valores de cada dominio. Dichos valores se anotaban en su correspondiente cuaderno de recogida de datos. Finalmente, los datos eran transferidos a una base de datos digitalizada para su análisis estadístico, ajustándose su manejo en todo momento a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

En esta base de datos se recogieron además datos demográficos como la edad actual (en

Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Material y métodos.

años), sexo (Hombre/Mujer), datos cronológicos como fechas de visitas y otras variables clínicas cómo la clasificación anatómica de la uveítis según los criterios del *SUN-Working Group* (anterior, intermedia, posterior, panuveítis) (1), etiología y lateralidad.

## 5.6. Plan de trabajo

Cribado:

Los pacientes candidatos con uveítis fueron cribados por examen oftalmológico desde abril de 2017 a Abril de 2019. Se exploraron bilateralmente mediante:

1. Mejor agudeza visual corregida de lejos (Best-corrected visual acuity or BCVA) (escala decimal de Snellen), posteriormente convertida al logaritmo del ángulo mínimo de resolución (logMAR) para el análisis (100) (Tabla 15). La conversión de la BCVA menor de 20/400 se realizó como se ha descrito previamente (cuenta dedos 20/2000 Snellen, equivalente logMAR 2.00; movimiento de manos 20/20000 Snellen, equivalente logMAR 3.00) (101).

**Tabla 15.** Tabla de conversión de agudeza visual.

LogMAR	Equivalente Snellen (Métrico)	Equivalente Snellen (Imperial 20 ft)	Decimal
-0.30	6/3	20/10	2.0
-0.20	6/3.8	20/12.5	1.60
-0.10	6/4.8	20/16	1.25
0.00	6/6	20/20	1.00
0.10	6/7.5	20/25	0.80
0.20	6/9.5	20/32	0.63
0.30	6/12	20/40	0.50
0.40	6/15	20/50	0.40
0.50	6/19	20/63	0.32
0.60	6/24	20/80	0.25
0.70	6/30	20/100	0.20
0.80	6/38	20/125	0.16
0.90	6/48	20/160	0.125
1.00	6/60	20/200	0.10
1.30	6/120	20/400	0.05
1.60	6/240	20/800	0.025
2.00	6/600	20/2000	0.01

LogMAR: Logaritmo del ángulo mínimo de resolución.

**Tomado de:** The good (logMAR), the bad (Snellen) and the ugly (BCVA, number of letters read) of visual acuity measurement. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2016;36(4):355-358.

## 2. Biomicroscopia del polo anterior con lámpara de hendidura

2.1. Gradación de células de cámara anterior (escala biomicroscópica SUN, 0+ a 4+): en una habitación oscura, la biomicroscopía con lámpara de hendidura se ajustó a un aumento máximo y un haz de luz de intensidad máxima de 1 x 1 mm, inclinado a 45°, enfocado en la cámara anterior sobre el plano pupilar. Los glóbulos blancos se contaron en 3 a 5 campos. El número promedio de glóbulos blancos determinó el grado en la escala del grupo de trabajo de estandarización de la nomenclatura de uveítis, ACC (SUN).

## 3. Tonometría de Aplanación (Goldmann) expresada en milímetros de mercurio(mmHg)

## 4. Funduscopía indirecta o exploración de fondo de ojo (tras midriasis farmacológica máxima).

4.1. Gradación de la opacidad vítrea (escala fotográfica NEI, 0+ a 4+): en una habitación oscura se realizó oftalmoscopia indirecta con fuente de luz frontal de máxima intensidad y lente de fondo de ojo de 20 D. La definición de las estructuras del fondo de ojo se comparó con un conjunto estándar de fotografías. La gradación se realizó de acuerdo a la escala VH (vitreous haze), NEI.

4.2. Evaluación de las lesiones coriorretinianas centrales: no existe una puntuación clínica ampliamente aceptada para la gradación de las lesiones coriorretinianas inflamatorias; por lo tanto, las lesiones coriorretinianas activas fueron clasificadas con una escala arbitraria clínica (Clinical Chorioretinal Score, CRS) basada en el sistema de estadiaje para retinitis por citomegalovirus descrita por Holland et al (University of California in Los Angeles cytomegalovirus retinopathy study group scale, UCLA CMV Retinopathy) (102, 103). El tejido coriorretiniano se dividió arbitrariamente en 4 cuadrantes con dos líneas perpendiculares que se cruzaban en el centro del disco óptico y la línea horizontal

también cruzaba la fovea. Finalmente, la puntuación CRS se calculó como el resultado de la suma de: número de cuadrantes con al menos 1 lesión coriorretiniana activa en la zona 1 más el número de cuadrantes con al menos 1 lesión coriorretiniana activa en la zona 2 dividido por 2, más el número de cuadrantes con al menos 1 lesión coriorretiniana activa en la zona 3 dividido por 3.

La vasculitis (arteritis, flebitis) activa o capilaritis se contabilizó como una lesión retiniana.

5. Sólo en caso de hallazgos patológicos oftalmoscópicos: Retinografía de campo amplio, autofluorescencia y/o angiografía con fluoresceína (OPTOS®, Reino Unido), que se podían realizar a discreción del investigador.

6. Evaluación clínica subjetiva de la inflamación global intraocular. La evaluación de la actividad inflamatoria global se determinó de forma independiente por dos expertos en uveítis (Alfredo Adán A.A; M<sup>a</sup> Teresa Sáinz M.S.), mediante una escala de actividad arbitraria global (EVA 10) basada en la Escala Visual Analógica (EVA) de 0cm (sin inflamación) a 10cm (máxima inflamación posible, como un “absceso intraocular que ocupa todo el globo ocular”). La puntuación media de ambos resultados se utilizó como patrón oro para la clasificación como uveítis activa (EVA-10 > 0) e inactiva (EVA-10 = 0) y para la selección y ponderación de los biomarcadores estudiados, así como para la construcción y validación de SS-UAS.

A los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y no presentaban ningún criterio de exclusión, se les proponía entrar en el estudio. Se requería su consentimiento informado.

Los datos clínicos fueron incorporados en una hoja de recogida de datos anonimizada, transferidos a una base de datos digitalizada y finalmente, metodológicamente analizados.

Visita basal (V0):

El cribado y la visita se debían realizar con un máximo 3 horas de diferencia y sin haber iniciado ningún tipo de tratamiento (tópico, sistémico, intra o periocular) para la inflamación ocular, de lo contrario, el cribado se tenía que repetir dentro de las 3 horas previas a la visita basal.

Para la elección del protocolo de adquisición de imágenes valoramos lo publicado en este campo hasta el momento. En el segmento anterior, en estudios previos se ha empleado 1 escaneo B lineal de alta resolución SS-OCT para la cuantificación de células de forma manual y automatizada en cámara anterior en pacientes con uveítis con buena correlación con la escala clínica ACC-SUN (65); también se ha informado la capacidad de un escaneo lineal con TD-OCT para detectar células en cámara anterior (104). Para el conteo manual de células y desarrollo de un índice de intensidad para clasificar indirectamente el *flare* en cámara anterior, se ha reportado el uso de dos escaneos transversales SS-OCT, con una correlación positiva significativa con las escalas clínicas en el grupo de uveítis activa comparado con los controles y las uveítis inactivas (64). Sharma et al (63), encontraron que el conteo de células en un escaneo lineal SD-OCT centrado en la pupila y en un escaneo de volumen presentaban alta correlación con los grados clínicos SUN, sin embargo, para un obtener un conteo más completo del número de células en cámara anterior recomiendan un protocolo de adquisición basado en un volumen 3D; en su caso, fueron capaces de identificar células en la parte inferior de la cámara anterior con el escaneo de volumen en un paciente clasificado como inactivo en la exploración clínica. Estudios previos, en segmento posterior, han utilizado entre 3-5 B-scans centrados en la fovea utilizando SD-OCT para la cuantificación objetiva de la opacidad vítrea, reportando una correlación positiva significativa entre la intensidad del vítreo resultante y la escala

Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Material y métodos.

clínica NEI (67, 68, 69). Terheyden et al (105) realizaron un estudio comparativo de diferentes densidades de escaneo para cuantificar la intensidad del vítreo en 49 ojos, tomando 9 escaneos B como referencia estándar. Ellos recomiendan un mínimo de 3 escaneos B horizontales ampliamente distribuidos (1 escaneo B central y 2 periféricos) para obtener resultados de forma fiable.

Teniendo en cuenta lo anterior, los pacientes/ojos incluidos fueron evaluados por SS-OCT (DRI OCT Triton, Swept Source OCT. Topcon Medical Systems, Inc., Tokio, Japón) con los siguientes protocolos de adquisición realizados por dos optometristas enmascarados desde abril de 2017 hasta Abril de 2019 (Figura 2):

1. Segmento anterior:

1.1. 12-B-scans SS-OCT de 6mm Radial (córnea central hasta el plano pupilar) (Figura 1A)

2. Segmento posterior:

2.1. 12-B-scans SS-OCT de 9mm Radial (centrado en fovea) (Figura 1B)

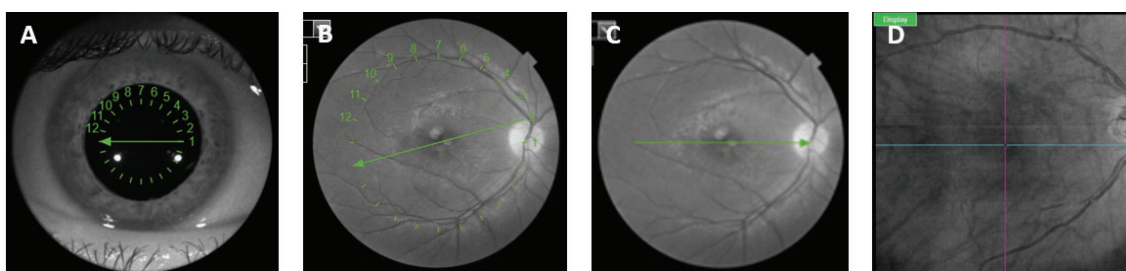
2.2. Escaneo único SS-OCT de 9mm (foveal centrado horizontalmente) (Figura 1C)

2.3. SS-OCT-Angiografía y *en face* 9x9mm (centrado foveal) (Figura 1D)

El valor del dominio CMT se extraía del protocolo radial de 9mm centrado en fovea ya que es aportado automáticamente por el software incorporado en el SS-OCT Triton. Este valor era incorporado a la hoja de recogida de datos.

La segmentación automatizada por el software integrado en el SS-OCT debía ser revisada por el investigador responsable de la transferencia de imágenes, y si se detectaba cualquier error importante de segmentación se corregía apropiadamente. El tiempo requerido para la exploración ocular del paciente y para realizar todas las exploraciones de SS-OCT de polo anterior y posterior oscilaba entre 30 y 40 minutos.

**Figura 2.** Protocolos de adquisición por ojo.



(A) Segmento anterior: 12-B-scans SS-OCT de 6mm radiales; (B) segmento posterior: 12-B-scans SS-OCT de 9mm radiales centrados en fovea; (C) segmento posterior: escaneo único SS-OCT de 9mm centrado en fovea; (D) segmento posterior: SS-OCT-Angiografía y *en face* 9x9mm centrado en fovea.

-Visita de seguimiento (V1)(abril de 2017 a Diciembre de 2019):

Los pacientes eran explorados tras V0, en un tiempo variable, dependiendo del grado de actividad inflamatoria, según seguimiento habitual (Tabla 16).El procedimiento era igual que en el cribado y se les practicaban los mismos protocolos de adquisición de imágenes por SS-OCT descritos en la V0. Los datos de V1 se utilizaron como aproximación a la validación del índice final.

**Tabla 16.** Calendario de visitas de los pacientes incluidos, según el grado de actividad de la uveítis. Protocolo SS-UAS.

	Cribado/Visita 0	Visita 1 <sup>1</sup>
<b>Uveítis quiescente<sup>2</sup></b>		
<b>Remisión<sup>3</sup></b>	Tiempo 0	6-8 meses
<b>Remisión parcial<sup>4</sup></b>	Tiempo 0	3-6 meses
<b>≤3 meses</b>	Tiempo 0	1-3 meses
<b>Uveítis activa<sup>5</sup></b>		
<b>Anterior</b>	Tiempo 0	1 día-1 mes
<b>No anterior</b>	Tiempo 0	1 día-2 semanas

<sup>1</sup>Tiempo habitual de seguimiento tras la visita 0, según práctica habitual. <sup>2</sup>Escala Visual Analógica (EVA)-10=0. <sup>3</sup>≥3 meses de inactividad de la uveítis sin tratamiento (SUN). <sup>4</sup>≥3 meses de inactividad de la uveítis con ≤7mg/d de prednisona oral o equivalente y/o un inmunosupresor clásico a dosis ahorradora de esteroides y/o ≤3 gotas/d de prednisolona o dexametasona tópica. <sup>5</sup>EVA-10>0.

*Laboratorio de procesamiento de imágenes*

Los cuatro protocolos de adquisición por ojo fueron realizados por dos optometristas enmascarados. Los protocolos de imágenes SS-OCT (DRI OCT Triton, SS-OCT, Topcon Medical Systems, Inc., Tokio, Japón) incluidos fueron los siguientes: 12 exploraciones radiales del segmento anterior; 12 exploraciones radiales del segmento posterior, exploración retiniana única de alta definición (HD); y mapa de espesor *en face* de toda la retina. Se extrajeron 26 imágenes por ojo en .tiff, se anonimizaron y se transfirieron de forma segura para su procesamiento y cuantificación en la Unidad de Procesamiento y Análisis de Imágenes de la Universidad de Barcelona. Los algoritmos de procesamiento se desarrollaron y calibraron previamente utilizando el software públicamente disponible IMAGEJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, versión 1.8.0\_112, EE. UU.) (<https://imagej.net>). Las macros se diseñaron para segmentar las regiones de interés y calcular todos los elementos. Se establecieron tres dominios: dominio anterior (cámara anterior), dominio intermedio (vítreo) y dominio posterior (tejido coriorretiniano contenido en un recuadro de 9 x 9 mm).

Dominio anterior:

- Protocolo de adquisición de 12 exploraciones radiales de la córnea (12-B-scans SS-OCT de 6mm Radial). Este protocolo incluye 12 escaneos lineales de alta resolución, distribuidos en horas de reloj, de 6 mm de longitud cada uno. Tiene una velocidad de barrido de 100.000 A-scans / segundo, con una resolución axial de 8 micrones en tejido y una resolución transversal de 20 micrones. El escaneo fue centrado en el ápex corneal y se aproximó hasta justo antes de que apareciera en la pantalla la imagen invertida del epitelio corneal. Se diseñó una macro automatizada con el software ImageJ (National Institutes of Health, versión 1.8.0\_112, EE. UU.) para trabajar con escaneos agrupados. Cada exploración se



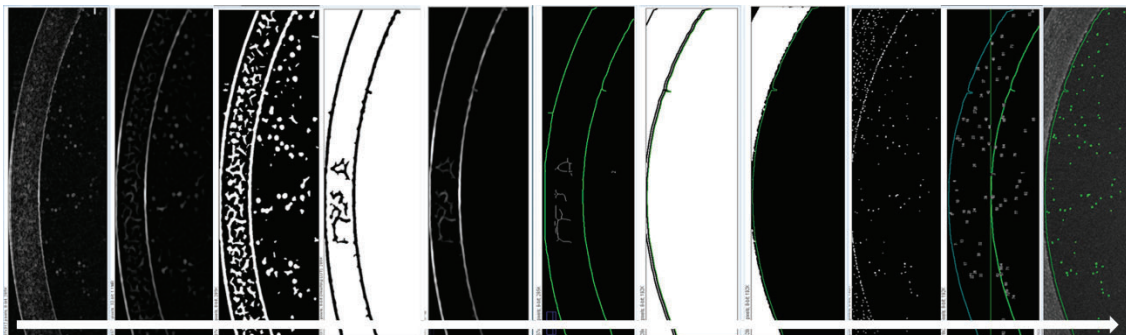
segmentó en dos regiones de interés (regions of interest, ROIs) separadas: la ROI interna (espacio de humor acuoso) seleccionó un área desde dos micrones por debajo del endotelio corneal y 2,5 mm posteriormente sobre la superficie del cristalino y el reflejo del iris, incluida la mayor cantidad posible de área de la cámara anterior en el interior . Aparecía automáticamente una segunda ROI externa (espacio aéreo) de 1x1 mm en el espacio de aire fuera del epitelio corneal. La ROI interna detectó y excluyó precipitados retroqueráticos (PKs) y artefactos de reflexión que estaban presentes en algunas exploraciones. Los PKs se forman a partir de células inflamatorias que depositan en la parte posterior superficie corneal por convección dentro del humor acuoso. Aunque los PKs son signos importantes de uveítis anterior y son un indicador esencial para los oftalmólogos, no representan directamente la actividad inflamatoria en las uveítis (106). Ambas ROIs se podían ajustar manualmente, si era necesario. Los puntos hiperreflectivos en un área agrupada de 4 a 40 píxeles se segmentaron automáticamente en la ROI interna mediante un algoritmo de análisis de partículas basado en píxeles y se registraron como el número de partículas detectadas dividido por el área de la ROI interna en  $\text{mm}^2$ . Los puntos hiperreflectivos en cámara anterior en imágenes de OCT constituyen grupos de células o conglomerados de reacción inflamatoria (107). La intensidad relativa de la cámara anterior / aire (SS-ACI) en unidades arbitrarias por  $\text{mm}^2$ , correspondiente a la relación entre las intensidades medias de píxeles en las ROI internas y externas, fue calculada de forma automática por el algoritmo. Esto se realizó para compensar la ganancia de imagen de la luminancia externa (Figura 3 y 4). Finalmente, *dos ítems o biomarcadores fueron analizados en este dominio*, el promedio de 12 escaneos por ojo de **SS-ACI** y el promedio de 12 escaneos/ojo del número de puntos hiperreflectivos en la cámara

anterior (**SS-ACC**) (Tabla 17); se registraron automáticamente y se etiquetaron en una hoja de cálculo para cada ojo. Para el análisis estadístico, SS-ACI se multiplicó por 100 y SS-ACC por 1000.

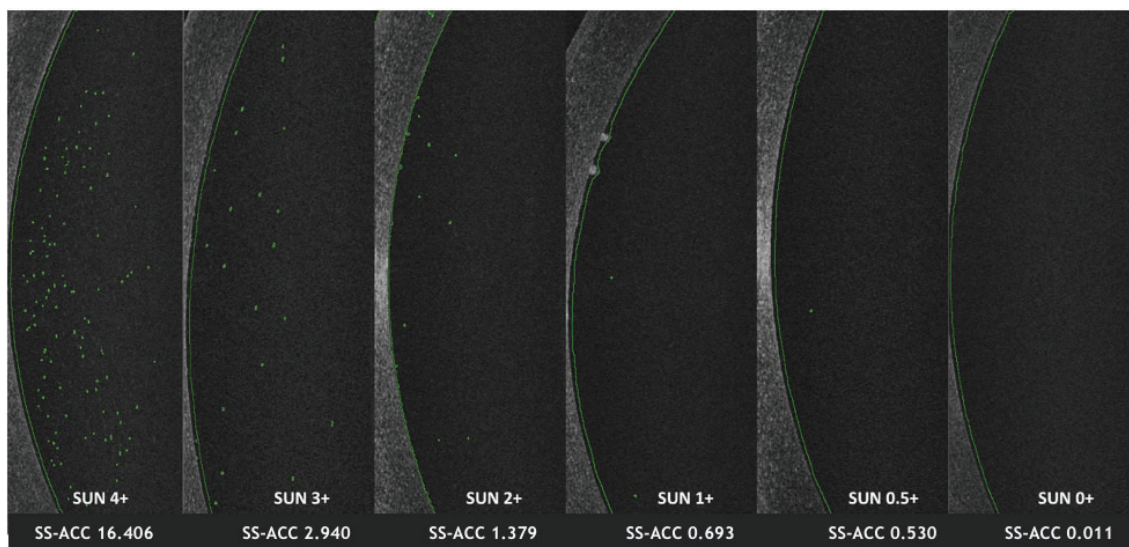
Dominio intermedio:

- Protocolo de adquisición de 12 exploraciones radiales de retina (12-B-scans SS-OCT de 9mm Radial). La intensidad relativa promedio de la cavidad vítrea (**SS-VI**) en unidades arbitrarias por  $\text{mm}^2$  de 12 exploraciones/ojo fue establecida como un biomarcador de dominio intermedio (Tabla 17). Este protocolo incluye 12 escaneos lineales de alta resolución (1024 A-scans x 12), distribuidos en horas del reloj, de 9 mm de longitud cada uno. Las exploraciones se centraron en la fovea y el modo de visualización vítrea realzada o mejorada fue activada antes de la adquisición. Los algoritmos semiautomatizados basados en el software ImageJ se personalizaron para trabajar con imágenes agrupadas de SS-OCT. La macro fue configurada para mostrar automáticamente dos ROIs rectangulares, una que seleccionaba un área de la cavidad vítrea supramacular y una segunda ROI que contenía el epitelio pigmentario de la retina submacular (EPR). Ambas ROIs se podían ajustar manualmente, si era necesario. Después de la confirmación de la selección del tejido correspondiente, la macro calculaba las intensidades medias de píxeles en ambas ROIs y se relativizan: vítreo dividido por EPR. La intensidad relativa promedio de la cavidad vítrea se cuantificó en relación con la intensidad de la señal del EPR con el fin de reducir el impacto de las opacidades de medios en el resultado.

**Figura 3.** Pasos de la segmentación automatizada de la MACRO diseñada para la detección de células o conglomerados inflamatorios (4 a 40 píxeles) (SS-ACC) y la intensidad relativa en cámara anterior (SS-ACI) (de izquierda a derecha).



**Figura 4.** Ejemplo representativo de seis escaneos de la cámara anterior procesadas, correspondientes a los seis pasos de la escala de estandarización de la nomenclatura de uveítis (SUN) para el número de células de la cámara anterior.

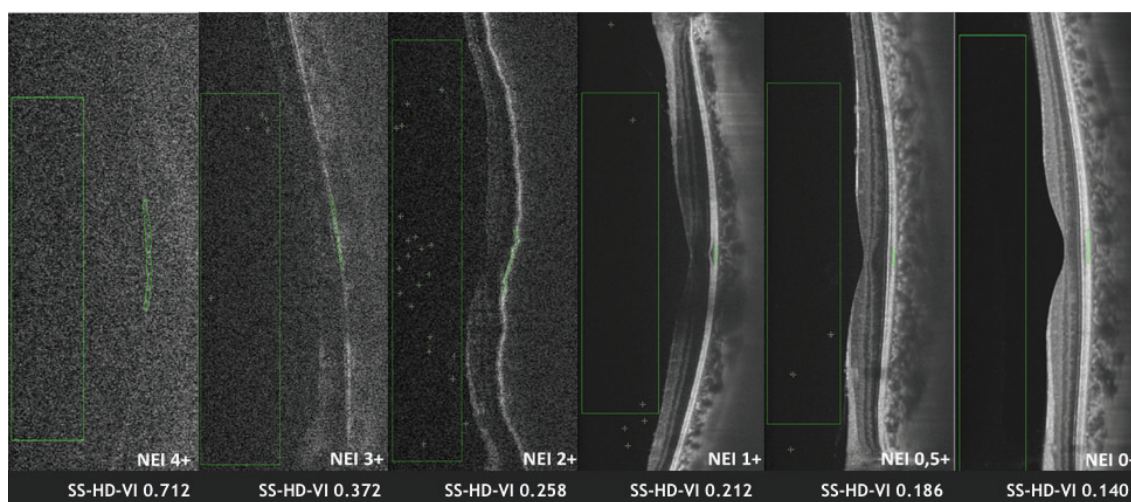


SS-ACC, número de puntos hiperreflectivos en la cámara anterior en escaneos tomografía de coherencia óptica swept-source (promedio de 12 escaneos radiales por ojo)

- Protocolo de adquisición de escaneo único de alta definición de 9 mm de retina (Escaneo único SS-OCT 9mm). Este protocolo proporciona un único escáner bidimensional de alta definición (HD) con 1024 *A-scans* y un máximo de 128 segmentaciones solapadas de alta resolución. La exploración tiene 9 mm de

longitud y se centró en la fovea horizontalmente. Se activó el modo de realce de vítreo. La intensidad relativa del escaneo único HD de la cavidad vítrea (**SS-HD-VI**) se calculó con los mismos métodos de procesamiento descritos para SS-VI (Figura 5). Además, en este protocolo, se diseñó una macro de ImageJ para mostrar un contador de células/conglomerados, y los investigadores contaron manualmente el número de puntos hiperreflectantes en el vítreo. Por lo tanto, se derivaron *dos biomarcadores* por ojo de las exploraciones de HD: SS-HD-VI y el número de puntos hiperreflectantes en la cavidad vítrea (**SS-HD-VC**) por mm<sup>2</sup>(Tabla 17).

**Figura 5.** Ejemplo representativo de seis escaneos de alta definición del segmento posterior procesadas, correspondientes a los seis pasos de la escala del National Eye Institute (NEI) de opacidad vítrea.



**SS-HD-VI**, intensidad relativa de la cavidad vítrea supramacular / epitelio pigmentario de la retina submacular en una exploración única de alta definición de tomografía de coherencia óptica swept-source

Dominio posterior:

- Mapa de grosor de 9 x 9 mm (SS-OCT-Angiografía y *en face* 9x9mm). Este protocolo tiene una velocidad de 100.000 *A-scans* por segundo, lo que produce una resolución axial de 8  $\mu$ m, una profundidad de 2,4 dB / mm y utiliza una luz de exploración de longitud de onda larga de 1050 nm. La densidad de las imágenes

- es de 512x512 *A-scans*. Un protocolo de exploración SS-OCT angiography / *en face* (OCTA) se centró horizontalmente en la fovea, obteniéndose un mapa de espesor completo de retina de 9 x 9 mm (desde la membrana limitante interna, ILM, hasta el límite externo del EPR). Los mapas de grosores en escala de color se exportaron para ser procesados y calcular un índice que promedió la cantidad de rojo en unidades RGB (Red-Green-Blue) por área en píxeles (Figura 6). Un algoritmo personalizado semiautomatizado aplicó un filtro triangular con umbral rojo, luego el área más engrosada era la de mayor rojo contenido (amarillo, naranja y rojo) hasta un umbral de 400 micrones sobre el cual todas las áreas se convirtieron en rojo puro. Una segmentación del recuadro del mapa de grosor convertido expuso la ROI para la cuantificación de la cantidad promedio de área estudiada/roja en píxeles. Este enfoque permitió descartar áreas atróficas y de espesor normal (azul y verde) de la cuantificación, por lo que solo se cuantificaron las áreas anormalmente engrosadas, si estaban presentes. El índice obtenido representó el promedio de retina engrosada (**SS-ATR**) del área total enfocada (9x9mm) del análisis de un mapa de grosor de polo posterior de la OCTA en unidades arbitrarias. El índice se multiplicó por 1000 por conveniencia estadística.
- Protocolo de adquisición de 12 exploraciones radiales de retina (SS-OCT 12-B-scans de 9mm Radial): este protocolo permitió medir en micras, el Espesor Macular Central (**SS-CMT**) y el Espesor Coroideo Central submacular (**SS-CCT**) directamente (Tabla 17). Los algoritmos de segmentación para SS-CMT y SS-CCT están integrados en el dispositivo SS-OCT. Miden el grosor medio en un área circular de 1 mm de diámetro centrada en la fovea (cuadrícula ETDRS) entre el límite inferior subfoveal del EPR y la membrana limitante interna suprafoveal para el SS-CMT, y la distancia entre la membrana de Bruch y el límite coroideo-



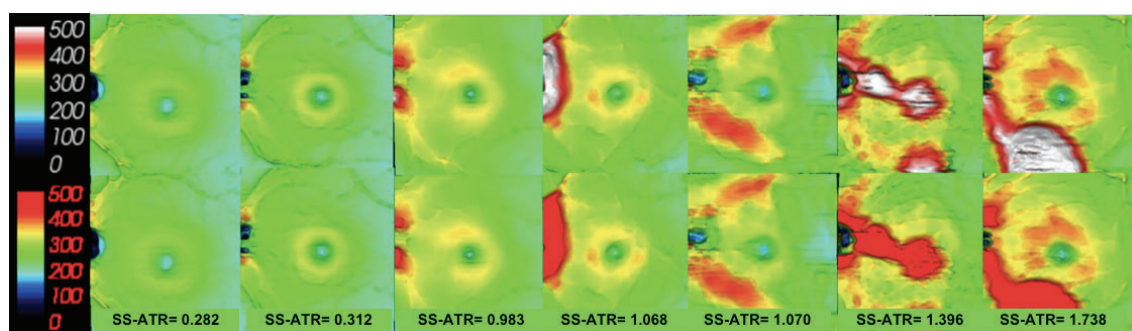
## Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Material y métodos.

escleral para el SS-CCT. La segmentación es completamente automatizada, pero se puede corregir o volver a centrar manualmente.

Para adquirir las imágenes de SS-OCT, se requirieron <10 minutos por ojo. Los resultados eran incorporados al cuaderno de recogida de datos, transferidos a la base de datos y analizados para su ponderación y validación. Los exámenes SS-OCT eran exportados y analizados en grupos de 10 ojos, cada 2 ó 3 semanas. Los algoritmos de procesamiento se implementaron hasta enero de 2019.

Los biomarcadores para la construcción de SS-UAS se seleccionaron según el siguiente orden de clasificación (de mayor a menor valor): pertinencia del dominio (al menos un ítem por dominio); poder discriminatorio entre ojos activos (EVA-10=0), inactivos (EVA-10>0) y sanos; correlación con la puntuación EVA-10; correlación con su contraparte clínica (SUN, NEI, CRS) y frecuencia de ojos evaluables. La tabla 18 resume los escalas clínicas y los biomarcadores basados en SS-OCT estudiados.

**Figura 6.** Mapas de grosores que van desde no inflamación a elevada inflamación posterior (de izquierda a derecha). Patrones diferentes de inflamación posterior en escala de color convencional (parte superior) y con el filtro triangular con umbral rojo aplicado (parte inferior).



SS-ATR, índice promedio de retina engrosada resultado de la cantidad de rojo en mapas de grosor procesados de tomografía de coherencia óptica swept-source.

**Tabla 17.** Biomarcadores SS-OCT estudiados en cada dominio y protocolos de adquisición.

	SS-OCT Cornea 12-Radial Scans, 6 mm	SS-OCT Retina 12-Radial Scans, 9 mm	SS-OCT Retina 1 scan HD, 9 mm	SS-OCT Retina Cubo OCTA, 9x9 mm
<b>Dominio Anterior</b>	SS-ACI SS-ACC			
<b>Dominio Intermedio</b>		SS-VI	SS-HD-VI SS-HD-VC	
<b>Dominio Posterior</b>		SS-CMT SS-CCT		SS-ATR

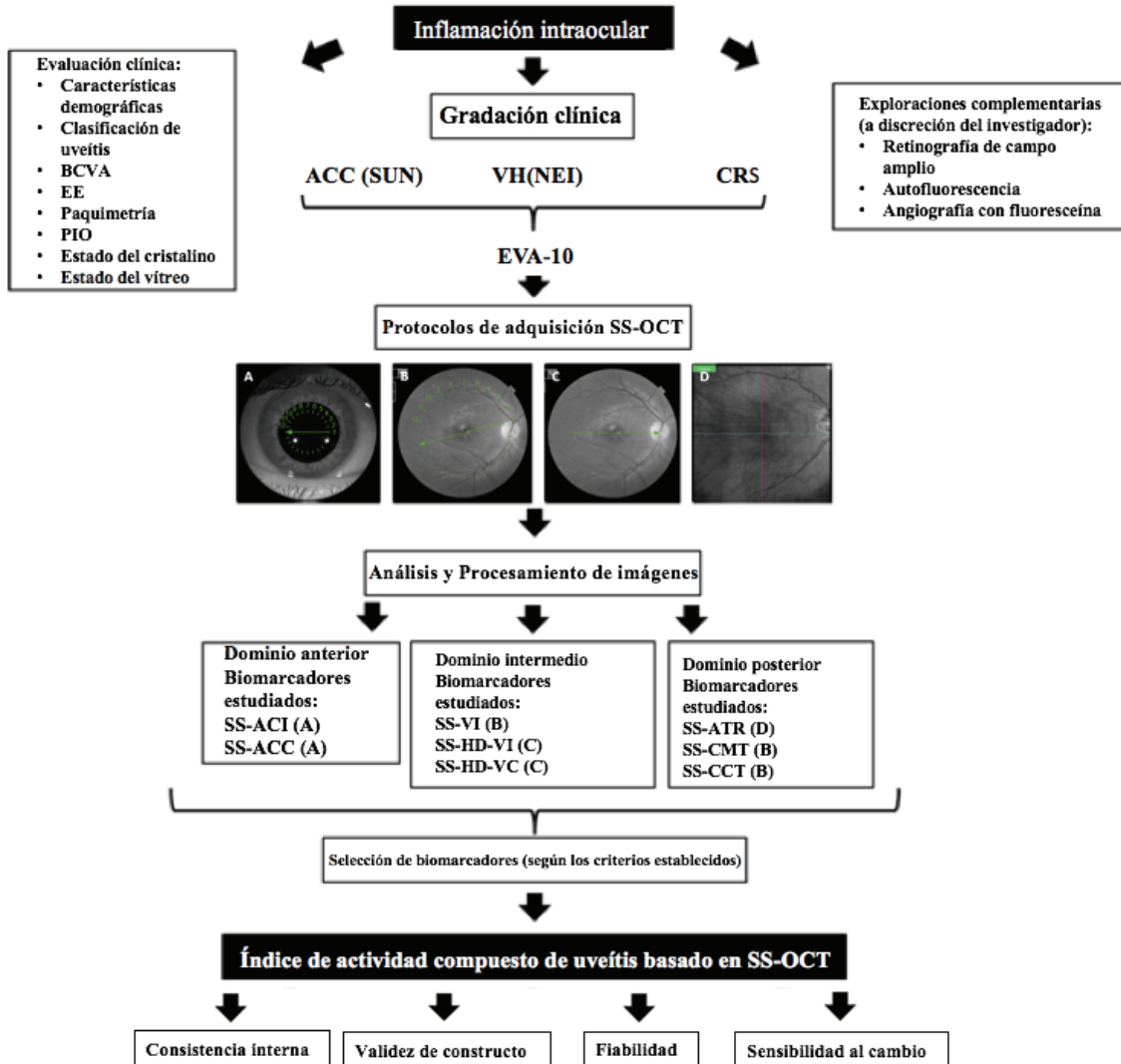
Abreviaturas: SS-ACI, intensidad relativa de la cámara anterior; SS-ACC, número de puntos hiperreflectivos en la cámara anterior; SS-VI, intensidad relativa de la cavidad vítrea; SS-HD-VI, intensidad relativa de la cavidad vítrea en exploración de alta definición; SS-HD-VC, número de puntos hiperreflectantes en la cavidad vítrea en scan de alta definición; SS-CMT, grosor macular central; SS-CCT, grosor corioideo central; SS-ATR, índice promedio de retina engrosada.

**Tabla 18.** Escalas clínicas y biomarcadores SS-OCT estudiados para la construcción del índice compuesto definitivo de inflamación intraocular (SS-UAS).

	Escalas Clínicas	Biomarcadores SS-OCT
<b>Dominio Anterior</b>	SUN	SS-ACI SS-ACC
<b>Dominio Intermedio</b>	NEI	SS-VI SS-HD-VI SS-HD-VC
<b>Dominio Posterior</b>	CRS	SS-CMT SS-CCT SS-ATR
<b>Global</b>	EVA-10	SS-UAS

Abreviaturas: SS-OCT, tomografía de coherencia óptica swept-source; SUN, células en cámara anterior en la escala biomicroscópica del grupo de trabajo de normalización de la nomenclatura de uveítis; NEI, opacidad vítrea en la escala fotográfica estándar National Eye Institute; CRS, (Chorioretinal Score) escala clínica arbitraria de inflamación coriorretiniana; EVA-10, escala visual analógica de 10 cm para la evaluación clínica de la inflamación intraocular; SS-ACI, intensidad relativa de la cámara anterior; SS-ACC, número de puntos hiperreflectivos en la cámara anterior; SS-VI, intensidad relativa de la cavidad vítrea; SS-HD-VI, intensidad relativa de la cavidad vítrea en exploración de alta definición; SS-HD-VC, número de puntos hiperreflectantes en la cavidad vítrea en exploración de alta definición; SS-CMT, grosor macular central; SS-CCT, grosor corioideo central; SS-ATR, índice promedio de retina engrosada; SS-UAS, índice compuesto para actividad de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica swept-source.

**Figura 7.** Diagrama de flujo con los pasos sucesivos en la construcción y validación preliminar de un sistema del índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source.



Abreviaturas: BCVA, mejor agudeza visual corregida convertida a escala LogMAR; EE, equivalente esférico; PIO, presión intraocular (tonómetro de Goldman); ACC (SUN), células en cámara anterior determinada clínicamente en la escala biomicroscópica del grupo de trabajo de normalización de la nomenclatura de uveítis; VH (NEI), grados de opacidad vítreo basada clínicamente en la escala fotográfica estándar National Eye Institute; CRS, (Chorioretinal Score) escala clínica arbitraria de inflamación coriorretiniana basada en las zonas de retinitis CMV UCLA; EVA-10, escala visual analógica de 10 cm para la evaluación clínica de la inflamación intraocular; SS-OCT, tomografía de coherencia óptica swept-source; A, 12 exploraciones radiales de 6 mm del segmento anterior; B, 12 exploraciones radiales de 9 mm del segmento posterior; C, 1 exploración de 9 mm de alta definición del segmento posterior; D, Cubo 9x9 mm de la angiografía/en face SS-OCT, mapa de grosor de “toda la retina” SS-ACI, intensidad relativa de la cámara anterior; SS-ACC, número de puntos hiperreflectivos en la cámara anterior; SS-VI, intensidad relativa de la cavidad vítreo/epitelio pigmentario de la retina; SS-HD-VI, intensidad relativa de la cavidad vítreo en exploración de alta definición; SS-HD-VC, número de puntos hiperreflectantes en la cavidad vítreo en exploración de alta definición; SS-ATR, índice promedio de retina engrosada derivado de la cantidad de rojo en los mapas de grosor procesados; SS-CMT, grosor macular central; SS-CCT, grosor coroideo central.



### **5.7. Registro de datos.**

La identidad del paciente no podía ser revelada o divulgada. La base de datos era anónima y disociada, con imputs adscritos a un código (número de paciente) para que sólo el investigador pudiera asociar los datos con una persona identificada o identificable.

Si, por razones legales o en caso de una auditoría para evaluar la calidad de los datos, era necesario conocer la identidad de un paciente, el investigador principal del estudio siempre debía mantener la confidencialidad. En este caso, el investigador principal del estudio procedería según lo establecido en la Ley de Protección de Datos N ° 15/1999 de 13 de diciembre. La base de datos generada por el estudio no contuvo ningún dato de identificación del paciente excepto un código numérico. Por lo tanto, la identidad del paciente no podía revelarse sin el consentimiento del médico y del paciente.

Política de retirada del paciente: Debido a que el manejo terapéutico del paciente no se veía interferido por el estudio y al carácter no invasivo de las pruebas, no se esperó que el número de abandonos fuese alto (<5%). En caso de pérdida de seguimiento del paciente, éste debía ser reemplazado por otro candidato estratificado equivalente para alcanzar el tamaño muestral esperado. La revocación del consentimiento informado durante el período de estudio era suficiente para que el paciente fuese retirado. Debido a los procedimientos no invasivos y al diseño, no se esperaban complicaciones después de que el paciente se retirara. Sin embargo, los pacientes retirados serían seguidos en la clínica de uveítis con la misma calidad en la atención oftalmológica, independientemente de la razón por la que abandonaran el estudio, como se especificaba en el documento de consentimiento informado.

### **5.8. Análisis estadístico**

No se realizó un cálculo formal del tamaño de la muestra; los ojos fueron incluidos

Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Material y métodos.

consecutivamente para llegar al plan de estratificación prefijado.

Se evaluó la validez de criterio del EVA-10 a través de su validez concurrente como sustituto de BCVA. Para evaluar su validez de contenido se correlacionó EVA-10 con las escalas clínicamente validadas (Escala ACC y VH).

La normalidad de la distribución se analizó a través de las pruebas de D'Agostino y de Pearson. Las pruebas de Kruskal–Wallis y chi-cuadrado o de Fisher fueron utilizadas para variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente, para comparar grupos sanos, inactivos y activos.

Para comparar los biomarcadores SS-OCT entre los diferentes grupos, se usaron la prueba t de Student no pareada o t de Welch, dependiendo de la varianza, o la prueba U de Mann-Whitney dependiendo de la normalidad.

Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para las correlaciones entre las variables.

Para calcular la puntuación final SS-UAS, se aplicó un modelo de regresión lineal múltiple. Incluyó los biomarcadores SS-OCT seleccionados, como variables independientes explicativas, para explicar la inflamación intraocular representada por la puntuación EVA-10, como variable de respuesta dependiente.

La validez de constructo fue evaluada mediante una matriz de correlación entre el nuevo SS-UAS y las escalas clínicas.

La consistencia interna fue evaluada mediante una matriz de correlación entre SS-UAS y cada biomarcador SS-OCT seleccionado. Después de la transformación y la suma de puntuaciones, la consistencia interna se analizó utilizando el coeficiente alfa de Cronbach. Se consideraron adecuados coeficientes entre 0,70 y 0,90 y  $>0.90$  como potencialmente redundante.

El coeficiente de correlación de concordancia de Lin y el método de Bland-Altman se

Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Material y métodos.

usaron para estudiar la fiabilidad.

Se utilizó un modelo ANCOVA para observar la influencia potencial de variables clínicas sobre el SS-UAS final.

La sensibilidad al cambio y los puntos de corte en términos de sensibilidad y especificidad de SS-UAS se obtuvieron mediante un análisis ROC (receiver operating characteristic curve).

Los investigadores principales y el especialista en bioestadística en consulta con el departamento de bioestadística del Laboratorio de Investigación Óptica e Imagen de la Universidad de Barcelona, fueron los responsables del análisis estadístico. Los valores de  $p$  inferiores a 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos. El análisis estadístico se realizó mediante Prism (GraphPad software, Inc., San Diego, CA, v. 7.03) y el software R (R Foundation for Statistical Computing, versión 3.2.5) en formulación bilateral con un riesgo de error Tipo I del 5%. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando  $p < 0,05$ .

## **5.9. Anexos material y métodos**

### 5.9.1. Hoja de Información al paciente y Consentimiento informado

## 5.9.1. Hoja de Información al paciente y Consentimiento informado

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

#### TÍTULO DEL ESTUDIO:

**Índice de actividad objetivo compuesto para uveítis basado en la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). Prueba de concepto.**

*Optical coherence tomography-based composite objective activity score for uveitis. Proof of concept.*

#### INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio “**Índice de actividad objetivo compuesto para uveítis basado en la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). Prueba de concepto**” ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIm) del Hospital Clínic de Barcelona, de acuerdo a la legislación vigente, Ley de Investigación Biomédica 14/2007.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

#### DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

El estudio consiste en la realización de pruebas de imagen, principalmente la tomografía de coherencia óptica (OCT), que es de carácter no invasivo y que ya se realiza de manera habitual en la evaluación de los pacientes con diferentes formas de uveítis. La OCT supone que usted deberá apoyar la cabeza en un dispositivo similar al de la cabina de exploraciones (lámpara de hendidura) y fijar la vista en un punto luminoso. El aparato procederá a escanear mediante láser diferentes partes del interior de su/s ojo/s, dependiendo del protocolo de escaneo que el investigador le programe. Usted, aparte de fijar la vista en un punto, no percibirá nada durante el escaneo (destellos, luces, etc.), aunque puede escuchar algún ruido extraño procedente del aparato. El láser utilizado por el OCT es inocuo para usted, no produce irradiación perjudicial ni se ha descrito ningún efecto adverso asociado a este tipo de examen ocular.

Los objetivos principales son analizar la actividad inflamatoria intraocular de la enfermedad mediante el estudio de las diferentes imágenes que se obtendrán. Algunos datos demográficos (edad, sexo, etc.) y clínicos relativos a usted y a su enfermedad también serán incorporados a la misma base de datos. El fundamento es diseñar un índice de actividad de la uveítis basado en la imagen que permita evaluar el grado de inflamación del ojo y que ayude al manejo terapéutico de otros pacientes con una enfermedad ocular similar a la suya.

#### Objetivos

El presente proyecto de investigación pretende estandarizar la actividad inflamatoria de la uveítis mediante la realización de una tomografía de coherencia óptica (OCT) y el posterior análisis de las imágenes mediante software específicos, lo que puede ser de gran ayuda en la evaluación de la respuesta al tratamiento de la enfermedad con nuevos fármacos.

### **Metodología**

Este estudio es intervencionista por cuanto aplica algunos protocolos de adquisición de imagen ocular que posiblemente no se realizaría si usted no participara en él. No obstante, dichas pruebas (tomografía de coherencia óptica u OCT), son inocuas para usted, no son invasivas ni se ha descrito ningún efecto adverso por su realización. Su participación en este estudio NO implica ninguna visita adicional (ya que se realizará el mismo día de la exploración convencional) ni ningún tratamiento diferente del que usted recibiría si no participara en él. Simplemente, los datos relativos a su enfermedad y algunas imágenes relativas a su/s ojo/s (de forma totalmente anónima) serán transferidos a una base de datos para su análisis en un laboratorio de procesamiento de imagen, en conjunto con los de otros participantes.

### **Duración**

La realización de los diferentes protocolos de adquisición de imágenes por OCT necesarios para este estudio no suele superar los 5 o 10 minutos por ojo estudiado y se llevará a cabo en una visita programada habitual, si el investigador cree que usted cumple con los criterios de inclusión y usted está de acuerdo en participar y firma el consentimiento informado.

Una vez obtenidas las imágenes de su/s ojo/s usted no deberá realizar ninguna visita adicional a las que haría normalmente para el control de su enfermedad ocular.

### **Inconvenientes y riesgos**

NO están previstos inconvenientes ni riesgos derivados de este estudio, ya que se basa en pruebas diagnósticas inocuas y no invasivas de práctica clínica habitual. NO están previstas visitas adicionales u otro tipo de intervenciones extraordinarias, por tanto, su atención clínica y tratamiento será el mismo que si no participara en el estudio.

### **Número de participantes y sus responsabilidades**

Se estima un total de 170 ojos estudiados. Si usted presenta la enfermedad en los dos ojos, su participación en el estudio implica la posibilidad de estudiar ambos ojos en la misma sesión. Su participación en este estudio NO implica ninguna responsabilidad por su parte diferente de la que usted tiene como paciente habitual con su médico. Es decir, comunicar de forma fidedigna a su médico cualquier desviación que haya podido suceder en su tratamiento o cualquier problema que haya tenido en relación con el mismo o a su enfermedad.

## **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

El protocolo del estudio se basa en pruebas oftalmológicas inocuas y no invasivas, por lo que no se contemplan riesgos derivados de las mismas. Por otro lado, los beneficios pueden ser notables, porque una cuantificación objetiva de la inflamación intraocular es una herramienta crucial para el seguimiento de los pacientes con uveítis y para el desarrollo de nuevas terapias. No obstante, usted debe saber que es **posible que no obtenga ningún beneficio** para su salud por participar en este estudio.

Este estudio no contempla intervención terapéutica alguna, por lo que usted recibirá el tratamiento que su médico considere más adecuado, independientemente de su participación o no en el estudio.

Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Material y métodos.

Si usted es menor de edad, presenta alguna discapacidad que le obligue a estar tutelado, está embarazada o cree que pudiera estarlo, NO puede participar en este estudio y deberá comunicarlo inmediatamente a su médico.

### **TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS**

Este estudio no contempla intervención terapéutica alguna, por lo que usted recibirá el tratamiento que su médico considere más adecuado, independientemente de su participación o no en el estudio. El médico del estudio le dará más información si lo desea.

### **CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y en su normativa de desarrollo.

Los datos se recogerán en un fichero de investigación de centro y se tratarán única y exclusivamente en el marco de su participación en este estudio.

De acuerdo con lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad.

### **COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto ni deberá acudir al hospital más veces de las que requiera su enfermedad. Usted no tendrá que pagar por las pruebas de imagen adicionales que se deriven de su participación en el estudio.

Su participación en el estudio debe ser voluntaria y altruista. Es decir, NO recibirá ninguna compensación económica por participar.

### **OBTENCIÓN Y UTILIZACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS**

La participación en este estudio NO conlleva la obtención de muestras biológicas, aunque si conlleva la obtención de imágenes oculares, al firmar este documento usted acepta que

se utilicen las imágenes que se obtendrán para las finalidades del presente estudio. Las imágenes oculares obtenidas por OCT serán procesadas en un laboratorio de imagen para intentar cuantificar el grado de inflamación intraocular que presenta.

Las imágenes se codificarán de forma que sólo los investigadores principales del estudio conozcan a quien pertenecen y dichos códigos se custodiarán en un lugar seguro del hospital al que sólo podrán acceder los investigadores principales del estudio. Las imágenes, que se mantendrán almacenadas de forma codificada y anónima en un dispositivo extraíble de memoria digital (disco duro extraíble), serán así mismo, custodiadas por los investigadores del estudio en el Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF), Hospital Casa de Maternitat (C/Sabino de Arana, 1, 2º piso 08028 Barcelona) hasta su utilización para los objetivos de este estudio. Una vez finalizado, las imágenes serán destruidas, a no ser que usted firme un consentimiento específico para que puedan ser almacenadas y utilizadas en futuras investigaciones (se le proporcionará dicho consentimiento aparte).

Se utilizará un código para identificar sus imágenes y no se utilizará ningún dato suyo que pueda desvelar su identidad. Únicamente el médico del estudio y sus colaboradores podrán relacionar las imágenes con usted.

Los datos que se deriven de la utilización de estas imágenes se trataran del mismo modo que el resto de datos que se obtengan durante este estudio.

La cesión de imágenes oculares para este estudio es gratuita y voluntaria. Esto supone que usted no tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que pudieran derivarse del resultado de la investigación biomédica.

Si se obtuviera información relevante que pudiera afectar a su salud o a la de sus familiares, se le notificará. En caso de que fuera necesario contactar con usted, se utilizarían los datos que constan en su historia clínica. No obstante, se respetará su derecho a decidir que no se le comuniquen éstos, para lo que puede marcar la casilla que se encuentra en el formulario de consentimiento.

NO está previsto realizar análisis genéticos en este estudio.

### **OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Cualquier nueva información que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las imágenes identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

### **Hoja de Consentimiento de Participante**



Título del estudio:

**“Índice de actividad objetivo compuesto para uveítis basado en la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). Prueba de concepto.”.**

Yo, (*nombre y apellidos del participante*) .....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: (*nombre del investigador*) .....
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- De conformidad con lo que establece la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, declaro haber sido informado de la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información.
  
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Deseo que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para mí salud:

SI       NO

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_





## **6.RESULTADOS**



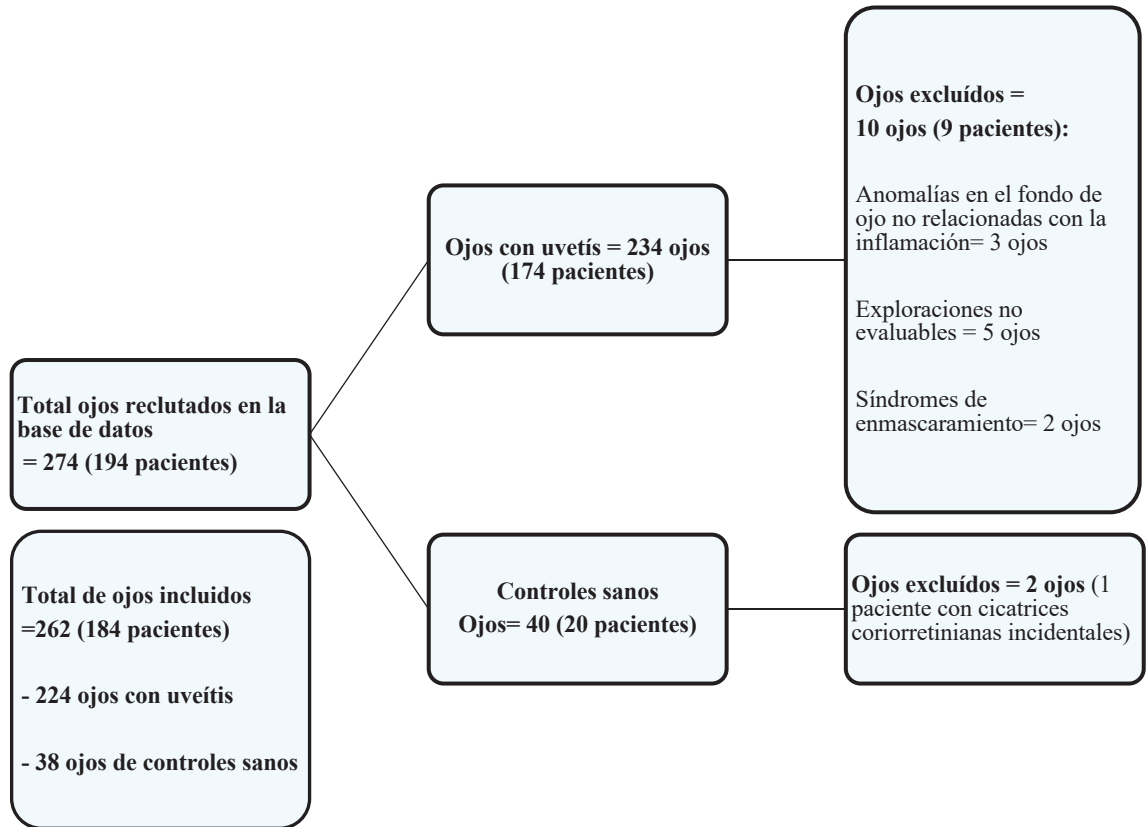
## **6.RESULTADOS**

### **6.1. Análisis descriptivo**

Durante los 24 meses de estudio, se reclutaron un total de 274 ojos de 194 sujetos caucásicos, de los cuales, 234 ojos correspondieron a 174 pacientes con uveítis y 40 ojos a 20 controles sanos. Diez ojos de 9 pacientes fueron excluidos para el análisis: tres ojos con anomalías en el fondo de ojo no relacionadas con la inflamación, cinco ojos con exploraciones no evaluables en más de un dominio y dos ojos diagnosticados más tarde como síndromes de enmascaramiento. También se excluyeron dos ojos de un control sano debido a cicatrices coriorretinianas como hallazgo incidental. Finalmente, se incluyeron para el análisis: 224 ojos con uveítis y 38 ojos de controles sanos (Figura 8). La media de edad en el momento del cribado fue de 46.63 (desviación estándar (SD) 15.56; 55.4% fueron mujeres) y 43.6 (SD 17.1; 47% mujeres) en los pacientes con uveítis y controles sanos respectivamente. Cincuenta y nueve ojos se calificaron como EVA-10 = 0 (uveítis inactiva) y 165 ojos fueron EVA-10 > 0 (uveítis activa). Entre los ojos activos, 26 (16%) sufrieron síndromes de manchas blancas, 13 (8%) espondiloartropatías y 62 (38%) resultaron inclasificables, mientras que hubo 13 (22%), 11 (19%) y ocho (14%) para esos subgrupos etiológicos entre los ojos inactivos.

El diagnóstico anatómico más frecuente en los ojos activos fue la uveítis anterior (UA, 75 ojos, 45%) y en las uveítis inactivas fue la uveítis posterior (UP, 21 ojos, 36%) seguida de la uveítis anterior (UA, 17 ojos, 29%) (Tabla 19).

**Figura 8.** Diagrama que muestra el número de ojos incluidos y excluidos en el estudio SS-UAS (índice compuesto para actividad de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica swept-source).



**Tabla 19.** Características clínicas basales de los controles sanos, uveítis activas e inactivas.

	Controles Sanos	Uveítis Inactiva (EVA-10=0)	Uveítis Activa (EVA-10>0)	p
<b>Pacientes, n</b>	19	41	124	-
<b>Ojos, n</b>	38	59	165	-
<b>Grado ACC (SUN), n</b>				
<b>0+</b>	38	59	46	-
<b>0.5+</b>	-	-	38	-
<b>1+</b>	-	-	29	-
<b>2+</b>	-	-	22	-
<b>3+</b>	-	-	15	-
<b>4+</b>	-	-	15	-
<b>Grado VH (NEI), n</b>				
<b>0+</b>	38	59	73	-
<b>0.5+</b>	-	-	56	-
<b>1+</b>	-	-	13	-
<b>2+</b>	-	-	10	-
<b>3+</b>	-	-	7	-
<b>4+</b>	-	-	6	-
<b>CMT≥300 μm, n (%)</b>	0 (0)	2 (3)	42 (27)	<0.001
<b>CCT≥350 μm, n (%)</b>	4 (11)	12 (20)	49 (31)	0.031
<b>Lesiones CR activas, n (%)</b>	0 (0)	0 (0)	56 (35)	<0.001
<b>Edad, años, media (SD)</b>	43.6 (17.1)	44.06 (12.9)	47.55 (16.3)	0.189
<b>Sexo, femenino, n (%)</b>	18 (47)	37 (63)	87 (53)	0.275
<b>BCVA (LogMAR), media (SD)</b>	0.01 (0.0)	0.16 (0.2)	0.34 (0.5)	<0.001
<b>PIO, mmHg, media (SD)</b>	15.1 (2.2)	14.4 (3.2)	14.8 (4.3)	0.718
<b>EE, Dioptrías, media (SD)</b>	-1.1 (1.5)	-0.6 (0.9)	-0.6 (2.0)	0.311
<b>Paquimetría, μm, media (SD)</b>	546.1 (51.8)	525.7 (35.3)	550.8 (58.7)	0.009
<b>Pseudofaquia, n (%)</b>	11 (29)	10 (17)	24 (15)	0.105
<b>Vitreotomizado, n (%)</b>	0 (0)	5 (8)	6 (4)	0.184
<b>Tipo Anatómico, n (%)</b>				
<b>Anterior</b>	-	17 (29)	75 (45)	0.038
<b>Intermedia</b>	-	12 (20)	18 (11)	0.109
<b>Anterior e Intermedia</b>	-	2 (3)	16 (10)	0.211
<b>Posterior</b>	-	21 (36)	38 (23)	0.088
<b>Panuveítis</b>	-	7 (12)	18 (11)	0.967
<b>Tipo Etiológico, n (%)</b>				
<b>No infecciosa</b>	-	52 (88)	140 (85)	0.687
<b>Infecciosa</b>	-	7 (12)	25 (15)	0.687
<b>Granulomatosa, n (%)</b>	-	2 (3)	7 (4)	0.920

EVA-10, escala visual analógica de 10 cm para la evaluación clínica de la inflamación intraocular; ACC (SUN), células en cámara anterior en la escala biomicroscópica del grupo de trabajo de normalización de la nomenclatura de uveítis; VH (NEI), opacidad vítrea en la escala fotográfica estándar National Eye; CMT,

grosor macular central; CCT, grosor coroideo central; CR, corioretianas (incluyendo las vasculitis); BCVA, agudeza visual mejor corregida; PIO, presión intraocular; EE, equivalente esférico.

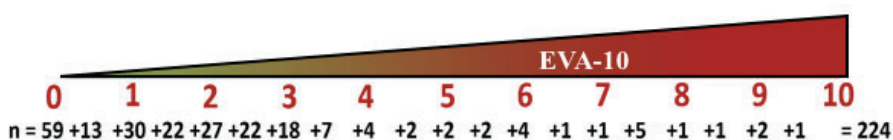
## 6.2. Validez de criterio de EVA-10

La distribución de los ojos con uveítis estudiados teniendo en cuenta la puntuación EVA-10 se muestra en la figura 9.

La validez concurrente por correlación entre EVA-10 y BCVA fue de 0.42, intervalo de confianza (IC) 95%: 0.30–0.52; (p -, Spearman).

EVA-10 se correlacionó con la escala ACC (SUN) (0.61, IC 95%: 0.52–0.68; p -), la escala VH (NEI) (0.68, IC 95%: 0.60–0.74; p -) y CRS ( $r = 0,48$ , IC 95%: 0.36-0.57, p -). Se encontró una fuerte validez de criterio para EVA-10.

**Figura 9.** Distribución de los ojos con uveítis. La inflamación intraocular global se puntuó como un promedio de la valoración de 2 expertos en uveítis sobre una escala visual analógica de 10 cm (EVA-10).



Los números subyacentes en negrita representan el número de ojos para el puntaje EVA-10 correspondiente superior.

## 6.3. Selección de biomarcadores derivados de SS-OCT para construir el índice global compuesto

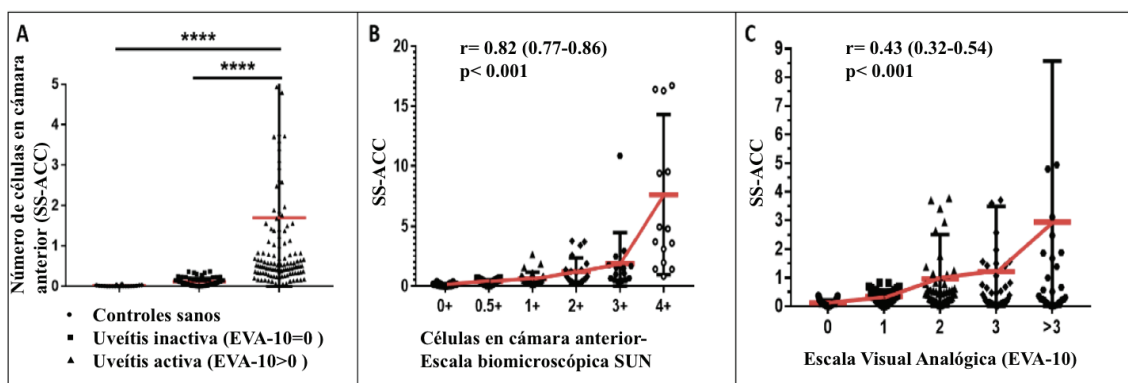
En el dominio anterior, SS-ACC mostró un poder discriminatorio significativo entre ojos activos e inactivos, así como correlaciones significativas de fuerte a moderadas con las

## Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Resultados.

escalas clínicas de ACC (SUN) y EVA-10 respectivamente (Figura 10 A,B,C). La mediana (mínimo-máximo) del biomarcador SS-ACC para los grados correspondientes de ACC (SUN) fue: 0+ = 0.11 (0.04–0.18), 0.5+ = 0.39 (0.16–0.54), 1+ = 0.43 (0.33–0.77), 2+ = 0.80 (0.39–1.5), 3+ = 1.06 (0.53–1.75) y 4+ = 4.79 (1.96– 16.3).

SS-ACI no se correlacionó con la escala SUN de referencia clínica, aunque su correlación con EVA-10 fue estadísticamente significativa pero débil. Todos los ojos incluidos pudieron evaluarse para los biomarcadores del dominio de la cámara anterior (Tablas 20 y 21). Sobre la base de los criterios de selección, se eligió SS-ACC en el dominio anterior para la puntuación compuesta global SS-OCT-UAS.

**Figura 10.** Número de células en la cámara anterior (SS-ACC) (Promedio de 12 exploraciones radiales). Determinación automatizada a partir de imágenes de tomografía de coherencia óptica Swept-Source. Diferencia entre ojos sanos, activos e inactivos (A). Correlación con la escala clínica SUN (B). Correlación con la escala visual analógica de 10 cm (C).



\*\*\*\* $p < 0.001$

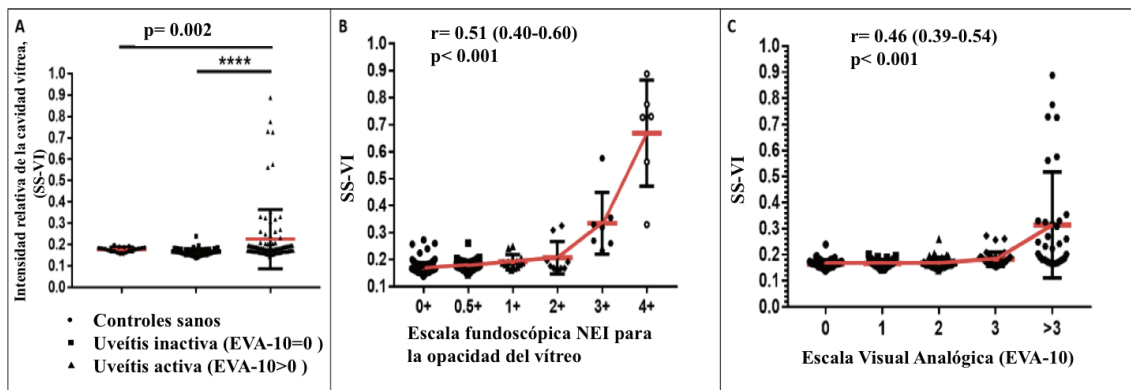


## Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Resultados.

En el dominio intermedio, todos los ojos incluidos fueron evaluables mediante la segmentación SS-OCT para SS-VI y SS-HD-VI. Tanto SS-VI como SS-HD-VI mostraron un poder discriminativo igualmente significativo y buenas correlaciones con su contraparte clínica y con la escala EVA-10 (Figuras 11 y 12). SS-HD-VC pudo evaluarse en 221 de 224 ojos (99%), mostró un poder discriminativo significativo entre ojos con uveítis activa e inactiva, pero no mostró ninguna correlación con las escalas clínicas NEI y EVA-10 (Tablas 20, 21). Este biomarcador se descartó como representativo del dominio intermedio.

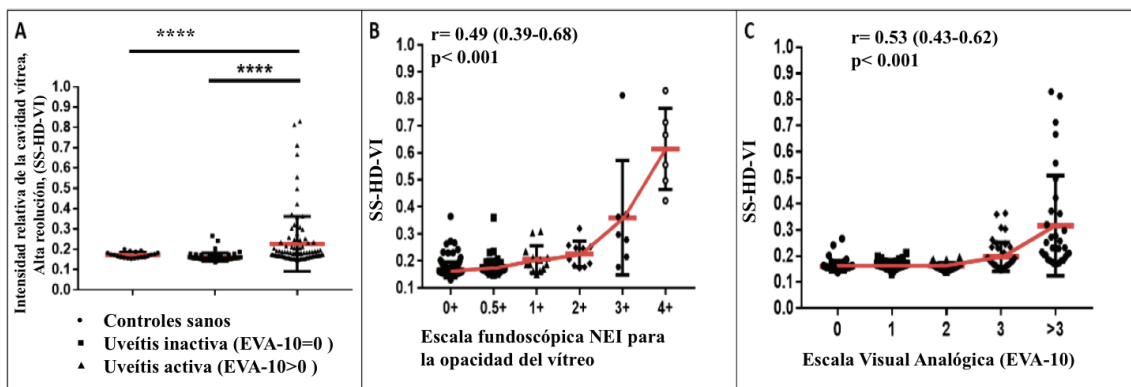
Los resultados demostraron una equivalencia entre SS-VI y SS-HD-VI, por lo tanto, basados en un criterio de factibilidad (es decir, es más fácil y rápido para el paciente y el explorador realizar una exploración que un protocolo de adquisición de 12 exploraciones radiales), se seleccionó SS-HD-VI para la puntuación compuesta final SS-UAS. Al ser un algoritmo semiautomatizado basado en OCT que requiere ciertos pasos de procesamiento de imagen y selección manual si precisa, es necesario que el número de escaneos esté limitado a la cantidad mínima requerida para la cuantificación fiable de la intensidad del vítreo para facilitar su futura utilización en la práctica clínica diaria y en ensayos clínicos. La mediana (mínima-máxima) del biomarcador SS-HD-VI para los grados correspondientes de VH (NEI) fue la siguiente: 0+ = 0.15 (0.15–0.17), 0.5+ = 0.16 (0.15–0.18), 1+ = 0.18 (0.16–0.22), 2+ = 0.22 (0.18–0.25), 3+ = 0.29 (0.21–0.37) y 4+ = 0.61 (0.47–0.74).

**Figura 11.** Intensidad relativa de la cavidad vítrea (SS-VI) (promedio de 12 exploraciones radiales). Determinación semiautomatizada a partir de imágenes SS-OCT. Diferencia entre ojos sanos, activos e inactivos (A). Correlación con la escala clínica NEI de opacidad vítrea (B). Correlación con la escala visual analógica de 10 cm (C).



\*\*\*\* $p<0.001$

**Figura 12.** Intensidad relativa de la cavidad vítrea, escaneo de alta definición (SS-HD-VI). Determinación semiautomatizada a partir de imágenes SS-OCT. Diferencia entre ojos sanos, activos e inactivos (A). Correlación con la escala clínica NEI de opacidad vítrea (B). Correlación con la escala visual analógica de 10 cm (C).



\*\*\*\* $p<0.001$

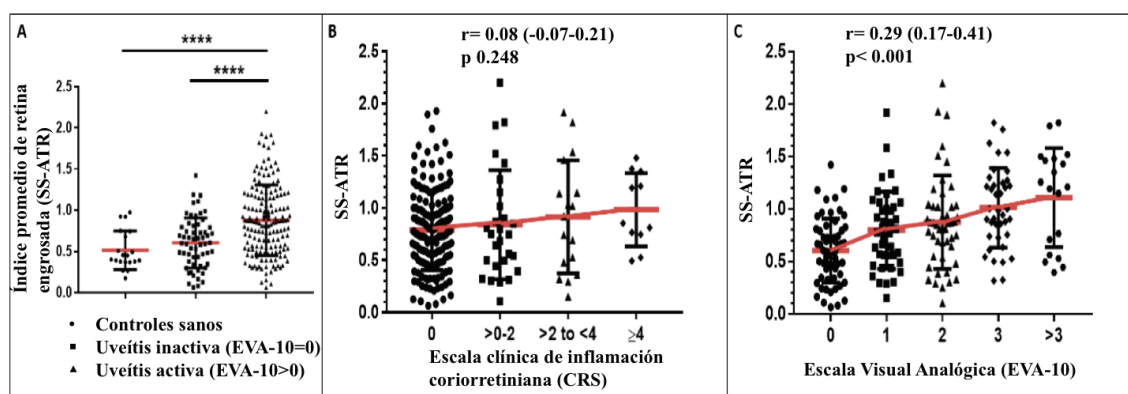
En el dominio posterior, los ojos evaluables para SS-ATR representaron un 99% del total (223/224) y un 97% (217/224) para los otros dos biomarcadores estudiados. SS-ATR y SS-CMT mostraron un buen poder discriminatorio y correlación significativa con EVA-10, aunque su correlación con la CRS clínica no fue significativa al analizar el total de las uveítis (Figura 13 y 14). Hubo una correlación positiva significativa entre SS-ATR y CRS cuando se analizaron por separado las uveítis posteriores (0.51, IC 95%: 0.28-0.68; p -).

SS-CCT dio como resultado un amplio rango de valores y variabilidad interindividual. SS-CCT no pudo distinguir adecuadamente entre ojos uveítis activa e inactiva. La correlación entre SS-CCT y las escalas clínicas CRS y VAS-10 fue débil en ambos casos, aunque alcanzó significancia estadística (Tablas 20 y 21 ).

Se encontró una redundancia significativa entre SS-ATR y SS-CMT (0.57, IC 95%: 0.48-0.66; p -). Swept-source (SS) -ATR se seleccionó como el biomarcador clínicamente más pertinente ya que permitió medir no solo la mácula, si no también otras estructuras engrosadas del fondo de ojo al mismo tiempo (Figura 15).

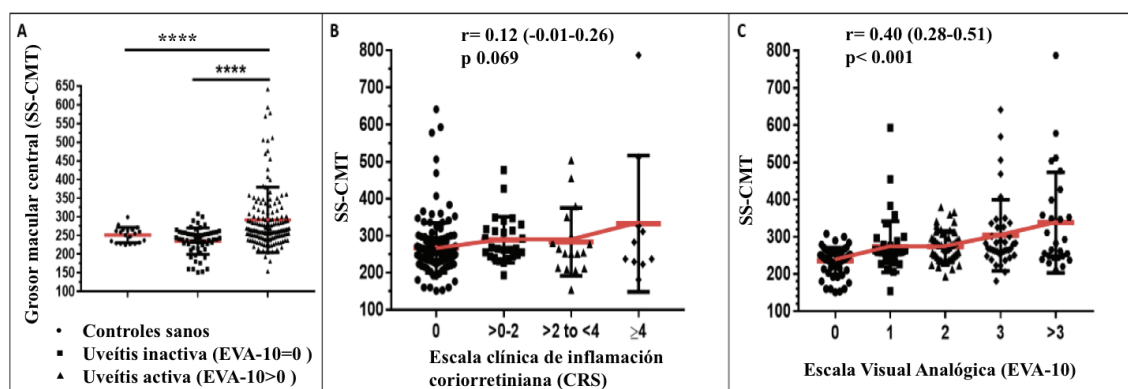
Los otros biomarcadores de actividad derivados de SS-OCT fueron descartados para la puntuación compuesta final (Figura 16)

**Figura 13.** Índice promedio de retina engrosada (SS-ATR) (Cantidad de rojo en el mapa de grosores). Determinación semiautomatizada a partir de imágenes SS-OCT. Diferencia entre ojos sanos, activos e inactivos (A). Correlación con la escala clínica arbitraria de inflamación coriorretiniana (CRS) (B). Correlación con la escala visual analógica de 10 cm (C).



\*\*\*\* $p < 0.001$

**Figura 14.** Grosor macular central (SS-CMT) (12 exploraciones radiales). Determinación automatizada a partir de imágenes SS-OCT. Diferencia entre ojos sanos, activos e inactivos (A). Correlación con la escala clínica arbitraria de inflamación coriorretiniana (CRS) (B). Correlación con la escala visual analógica de 10 cm (C).



\*\*\*\* $p < 0.001$

**Tabla 20.** Biomarcadores SS-OCT (tomografía de coherencia óptica Swept-source) estudiados. Diferencias entre controles sanos, ojos con uveítis activa e inactiva.

<b>Biomarcadores Dominio Anterior</b>	<b>Sanos</b>	<b>Inactivos</b>	<b>Activos</b>	<b>p<sup>1</sup> (Activo-sano)</b>	<b>p<sup>1</sup> (Activo-Inactivo)</b>
<b>SS-ACC, n (%)<sup>2</sup></b>	39 (100)	59 (100)	165 (100)		
media (SD)	0.01 (0.02)	0.12 (0.10)	1.69 (3.43)	<0.001	<0.001
<b>SS-ACI, n (%)<sup>2</sup></b>	39 (100)	59 (100)	165 (100)		
media (SD)	1.26 (0.09)	1.28 (0.03)	1.29 (0.03)	0.602	0.014
<b>Biomarcadores Dominio Intermedio</b>					
<b>SS-HD-VI, n (%)<sup>2</sup></b>	39 (100)	59 (100)	165 (100)		
media (SD)	0.17 (0.02)	0.16 (0.02)	0.23 (0.14)	<0.001	<0.001
<b>SS-VI, n (%)<sup>2</sup></b>	39 (100)	59 (100)	165 (100)		
media (SD)	0.18 (0.01)	0.16 (0.02)	0.23 (0.14)	0.002	<0.001
<b>SS-HD-VC, n (%)<sup>2</sup></b>	39 (100)	59 (100)	162 (98)		
media (SD)	0.29 (0.84)	2.37 (8.15)	3.93 (6.05)	<0.001	0.002
<b>Biomarcadores Dominio Posterior</b>					
<b>SS-ATR, n (%)<sup>2</sup></b>	39 (100)	59 (100)	164 (99)		
media (SD)	0.52 (0.23)	0.60 (0.31)	0.88 (0.43)	<0.001	<0.001
<b>SS-CMT, n (%)<sup>2</sup></b>	39 (100)	59 (100)	158 (96)		
media (SD)	248.47 (18.91)	234.83 (35.67)	291.81 (87.59)	<0.001	<0.001
<b>SS-CCT, n (%)<sup>2</sup></b>	39 (100)	59 (100)	158 (96)		
media (SD)	264.16 (101.70)	271.58 (100.58)	306.01 (122.91)	0.073	0.086
<b>Índice global compuesto</b>					
<b>SS-UAS, n (%)<sup>2</sup></b>	39 (100)	59 (100)	164 (99)		
media (SD)	0.96 (0.38)	0.93 (0.44)	2.06 (1.86)	<0.001	<0.001

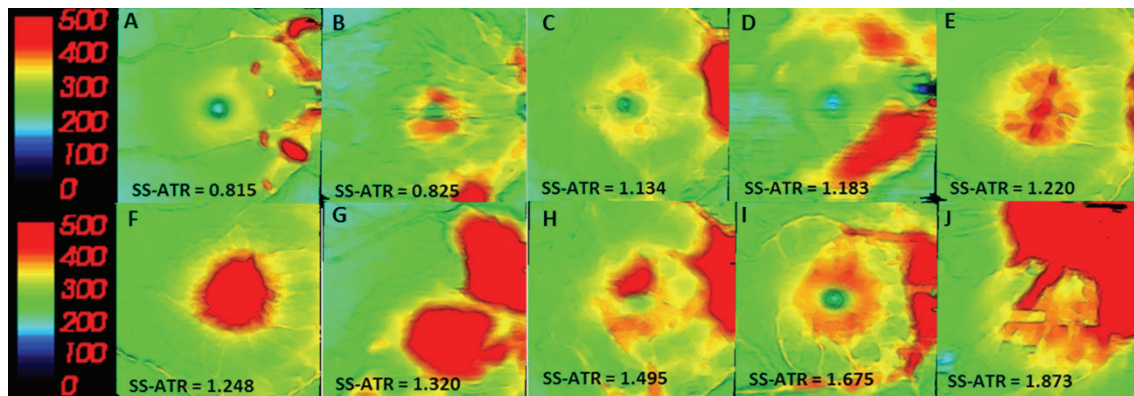
<sup>1</sup>Prueba U de Mann-Whitney; <sup>2</sup>Número y porcentaje de ojos evaluables. Biomarcadores derivados de tomografía de coherencia óptica Swept-source: SS-ACC, número de puntos hiperreflectivos en la cámara anterior; SS-ACI, intensidad relativa de la cámara anterior; SS-HD-VI, intensidad relativa de la cavidad vítrea en exploración de alta definición; SS-VI, intensidad relativa de la cavidad vítrea; SS-HD-VC, número de puntos hiperreflectantes en la cavidad vítrea en exploración de alta definición; SS-ATR, índice promedio de retina engrosada; SS-CMT, grosor macular central; SS-CCT, grosor coroideo central; SS-UAS, índice compuesto para actividad de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica swept-source.

**Tabla 21.** Coeficientes de correlación de Spearman (IC del 95%) entre los biomarcadores SS-OCT (tomografía de coherencia óptica Swept-source) estudiados y las escalas clínicas

<b>Biomarcadores Dominio Anterior</b>	<b>EVA-10 rho (95% CI); p<sup>1</sup></b>	<b>ACC (SUN) rho (95% CI); p<sup>1</sup></b>
<b>SS-ACC, n (%)<sup>2</sup></b>	224 (100)	224 (100)
	0.43 (0.32 to 0.54); <0.001	0.82 (0.77 to 0.86); <0.001
<b>SS-ACI, n (%)<sup>2</sup></b>	224 (100)	224 (100)
	0.17 (0.03 to 0.26); 0.010	0.08 (-0.04 to 0.22); 0.181
<b>Biomarcadores Dominio Intermedio</b>	<b>VH (NEI) rho (95% CI); p<sup>1</sup></b>	
<b>SS-HD-VI, n (%)<sup>2</sup></b>	224 (100)	224 (100)
	0.53 (0.43 to 0.62); <0.001	0.49 (0.39 to 0.68); <0.001
<b>SS-VI, n (%)<sup>2</sup></b>	224 (100)	224 (100)
	0.46 (0.39 to 0.54); <0.001	0.51 (0.40 to 0.60); <0.001
<b>SS-HD-VC, n (%)<sup>2</sup></b>	221 (99)	221 (99)
	0.04 (-0.03 to 0.18); 0.529	0.08 (-0.01 to 0.21); 0.251
<b>Biomarcadores Dominio Posterior</b>	<b>CRS rho (95% CI); p<sup>1</sup></b>	
<b>SS-ATR, n (%)<sup>2</sup></b>	223 (99)	223 (99)
	0.29 (0.17 to 0.41); <0.001	0.08 (-0.07 to 0.21); 0.248
<b>SS-CMT, n (%)<sup>2</sup></b>	217 (97)	217 (97)
	0.40 (0.28 to 0.51); <0.001	0.12 (-0.01 to 0.26); 0.069
<b>SS-CCT, n (%)<sup>2</sup></b>	217 (97)	217 (97)
	0.13 (-0.00 to 0.27); 0.050	0.18 (0.04 to 0.31); 0.008
<b>Índice global compuesto</b>		
<b>SS-UAS, n (%)<sup>2</sup></b>	223 (99)	-
	0.65 (0.57 to 0.72); <0.001	-

<sup>1</sup>Correlación de Spearman; <sup>2</sup>Número y porcentaje de ojos evaluables. Biomarcadores derivados de tomografía de coherencia óptica Swept-source: SS-ACC, número de puntos hiperreflectivos en la cámara anterior; SS-ACI, intensidad relativa de la cámara anterior; SS-HD-VI, intensidad relativa de la cavidad vítrea en exploración de alta definición; SS-VI, intensidad relativa de la cavidad vítrea; SS-HD-VC, número de puntos hiperreflectantes en la cavidad vítrea en exploración de alta definición; SS-ATR, índice promedio de retina engrosada; SS-CMT, grosor macular central; SS-CCT, grosor coroideo central; SS-UAS, índice compuesto para actividad de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica swept-source. Escalas clínicas: ACC(SUN), células en cámara anterior en la escala biomicroscópica del grupo de trabajo de normalización de la nomenclatura en uveítis; VH (NEI), opacidad vítrea en la escala fotográfica estándar National Eye Institute; CRS, (Chorioretinal Score) escala clínica arbitraria de inflamación coriorretiniana; EVA-10, escala visual analógica de 10 cm para la evaluación clínica de la inflamación intraocular

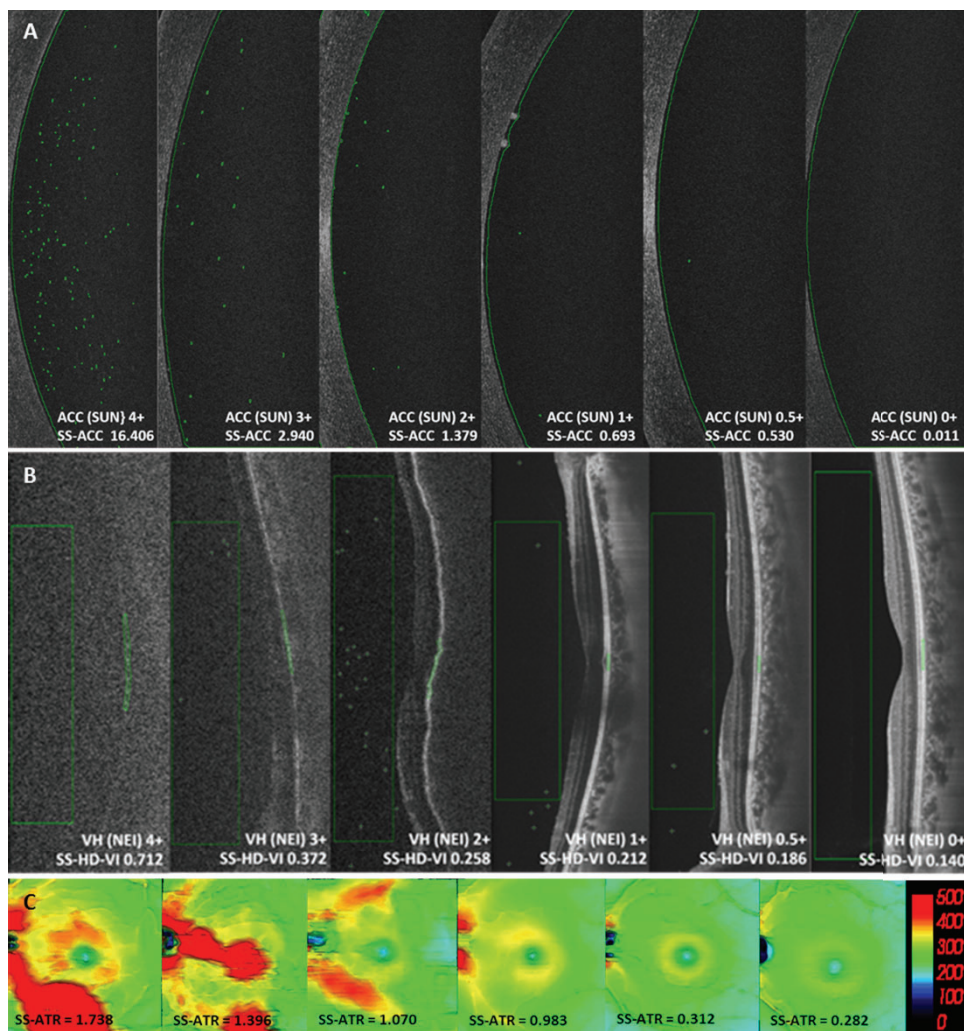
**Figura 15.** Patrones de retina engrosada observados en mapas de grosor 9 x 9 procesados en ojos con uveítis activa.



Se muestra el índice (SS-ATR) promedio swept-source de retina engrosada para cada mapa como una aproximación del promedio del color rojo en unidades rojas, verdes y azules (RGB) por área en píxeles. (A) coroiditis multifocal; (B) coroiditis focal con engrosamiento perifoveal; (C) edema papilar y peripapilar y engrosamiento perifoveal en uveítis intermedia; (D) engrosamiento perivenoso difuso en vasculitis retiniana idiopática; (E) edema macular y engrosamiento peripapilar en uveítis anterior aguda; (F) edema macular en uveítis intermedia; (G) coroiditis estromal, oftalmía simpática, engrosamiento de retina debido a acumulación de fluido subretiniano; (H) retinitis focal, edema papilar y peripapilar en toxoplasmosis aguda; (I) edema del disco óptico, engrosamiento perivenular y perifoveal en coriorretinopatía en perdigonada; (J) engrosamiento retiniano severo en neurorretinitis toxoplásmica aguda.



**Figura 16.** Ejemplos de exploraciones de tomografía de coherencia óptica swept-source (SS-OCT) para los biomarcadores seleccionados. (A) Dominio Anterior, (B) intermedio y (C) posterior con sus valores para cada grado de su contraparte clínica.



(A) ACC(SUN) = células en cámara anterior en la escala biomicroscópica del grupo de trabajo de normalización de la nomenclatura en uveítis, SS-ACC = número de puntos hiperreflectivos en la cámara anterior por segmentación automatizada de las exploraciones; (B) VH (NEI) = opacidad vítrea en la escala fotográfica estándar National Eye Institute, SS-HD-VI = intensidad relativa del vítreo/EPR de alta definición, determinada semiautomáticamente; (C) SS-ATR = índice promedio de retina engrosada, determinación semiautomatizada en mapas de grosor del polo posterior de más a menos inflamación (de izquierda a derecha).

#### 6.4. Construcción del índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica swept-source.

Los ítems seleccionados fueron ponderados por análisis factorial. Realizamos un modelo



Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Resultados.

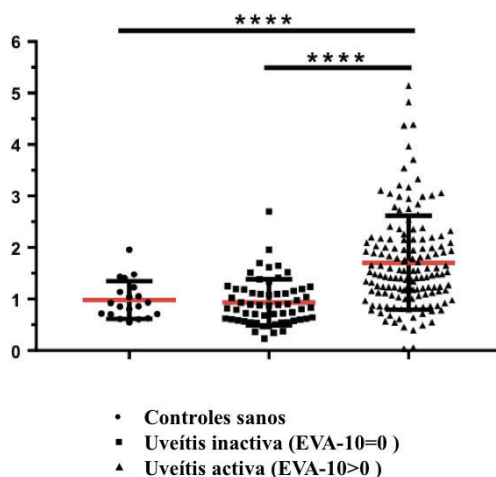
de regresión lineal múltiple ajustando el error para obtener la fórmula final.

La ecuación para calcular el índice final compuesto de inflamación fue la siguiente:

$$\text{SS-UAS} = -2.486 + (0.175 \times \text{SS-ACC}) + (16.470 \times \text{SS-HD-VI}) + (1.225 \times \text{SS-ATR}),$$

con excelente bondad de ajuste ( $R^2 = 100\%$ ). Swept-source (SS) -UAS osciló entre 0.03 (inactivo) y 12.67 (el ojo más activo). Swept-source (SS) -UAS mostró un poder discriminativo altamente significativo entre grupos (Figura 17); la media (SD) en ojos activos fue 2.06 (1.86) versus inactivos 0.93 (0.44),  $p$  - ( $U$  de Mann-Whitney) y versus sanos 0.96 (0.38),  $p$  - (Tabla 22).

**Figura 17.** Índice compuesto para actividad de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica swept-source (SS-UAS) en ojos de controles sanos, uveítis inactivas y activas.

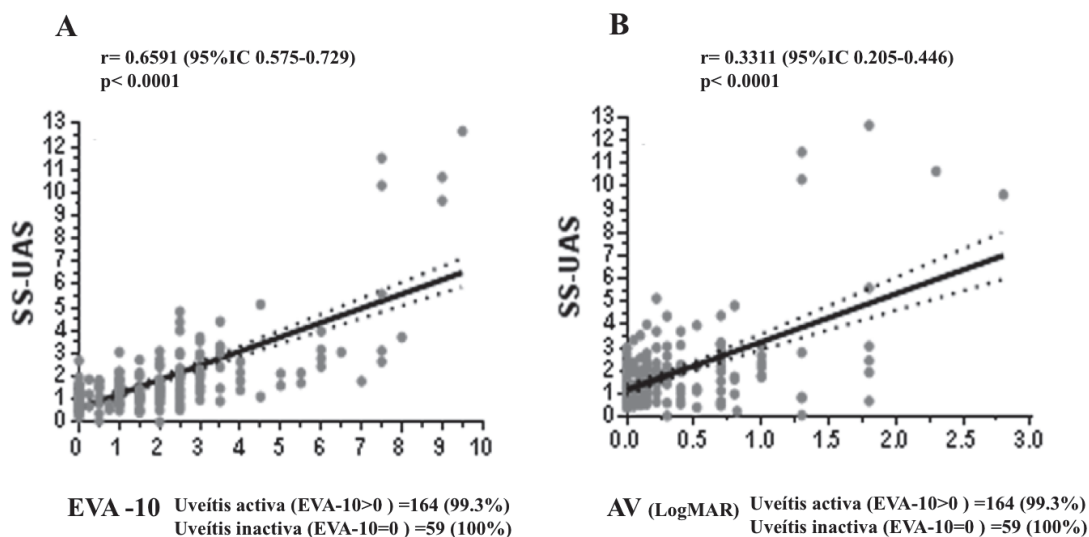


\*\*\*\* $p < 0.001$

## 6.5. Consistencia interna y validez de constructo de SS-UAS

Swept-source (SS) -UAS mostró una correlación de regular a excelente estadísticamente significativa con todos los biomarcadores seleccionados de SS-OCT. El alfa de Cronbach para el nuevo SS-UAS fue de 0.69. La validez convergente por correlaciones entre SS-UAS y las escalas clínicas convencionalmente validadas (ACC y VH) y las no validadas (CRS, VAS-10) evidenció una correlación estadísticamente significativa de regular a buena con todos ellos. La validez de criterio se evaluó mediante la correlación entre SS-UAS y BCVA. Como se esperaba, fue significativa pero justa, ya que la BCVA no depende únicamente del grado actual de inflamación (Figura 18, Tabla 22).

**Figura 18.** Índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-UAS). Correlación con EVA-10 (A) y con BCVA (B).



**Tabla 22.** Índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-UAS). Consistencia interna y validez de constructo. Matriz de correlación (Spearman) con sus componentes (consistencia interna) y contrapartes clínicas (validez de constructo).

	SS-UAS	SS-ACC	SS-HD-VI	SS-ATR	ACC	VH	CRS	EVA-10	AV Log-MAR
SS-UAS	<i>r</i> <i>p</i>	0.3186 < 0.0001	0.7060 < 0.0001	0.6395 < 0.0001	0.4165 < 0.0001	0.5619 < 0.0001	0.2012 = 0.0028	0.6591 < 0.0001	0.3311 < 0.0001
SS-ACC	0.3186 < 0.0001		0.1304 = 0.0517	0.0293 = 0.6634	0.8143 < 0.0001	0.2010 = 0.026	-0.1166 = 0.0852	0.4297 < 0.0001	0.1194 = 0.0752
SS-HD-VI	0.7060 < 0.0001	0.1304 = 0.0517		0.1313 = 0.0501	0.2337 = 0.0004	0.4892 < 0.0001	0.2648 = 0.0001	0.5269 < 0.0001	0.4716 < 0.0001
SS-ATR	0.6395 < 0.0001	0.0293 = 0.6634	0.1313 = 0.0501		0.1192 = 0.0757	0.2596 = 0.0001	0.0784 = 0.2477	0.2861 < 0.0001	-0.0173 = 0.7977
ACC	0.4165 < 0.0001	0.8143 < 0.0001	0.2337 = 0.0004	0.1192 = 0.0757		0.2638 = 0.0001	-0.1798 = 0.0077	0.5813 < 0.0001	0.1600 = 0.0168
VH	0.5619 < 0.0001	0.2010 = 0.0026	0.4892 < 0.0001	0.2596 = 0.0001	0.2638 = 0.0001		0.3633 < 0.0001	0.6698 < 0.0001	0.3073 < 0.0001
CRS	0.2012 = 0.0028	-0.1166 = 0.0852	0.2648 = 0.0001	0.0784 = 0.2477	-0.1798 = 0.0077	0.3633 < 0.0001		0.4646 < 0.0001	0.3481 < 0.0001
EVA-10	0.6590 < 0.0001	0.4297 < 0.0001	0.5268 < 0.0001	0.2861 < 0.0001	0.5813 < 0.0001	0.6698 < 0.0001	0.4646 < 0.0001		0.4066 < 0.0001
AV Log-MAR	0.3311 < 0.0001	0.1194 = 0.0752	0.4716 < 0.0001	-0.0173 = 0.7977	0.1600 = 0.0168	0.3073 < 0.0001	0.3481 < 0.0001	0.4066 < 0.0001	

ACC (SUN), células en cámara anterior en la escala biomicroscópica del grupo de trabajo de normalización de la nomenclatura de uveítis, BCVA = agudeza visual mejor corregida convertida a la escala LogMAR, CRS (Chorioretinal Score) = escala clínica arbitraria de inflamación coriorretiniana, SS-ACC= número de puntos hiperreflectivos en la cámara anterior, SS-HD-VI= intensidad relativa de la cavidad vítrea en exploración de alta definición, SS-ATR= índice promedio de retina engrosada, EVA-10 = escala visual analógica de 10 cm para la evaluación clínica de la inflamación intraocular, VH (NEI) = opacidad vítrea en la escala fotográfica estándar National Eye Institute.

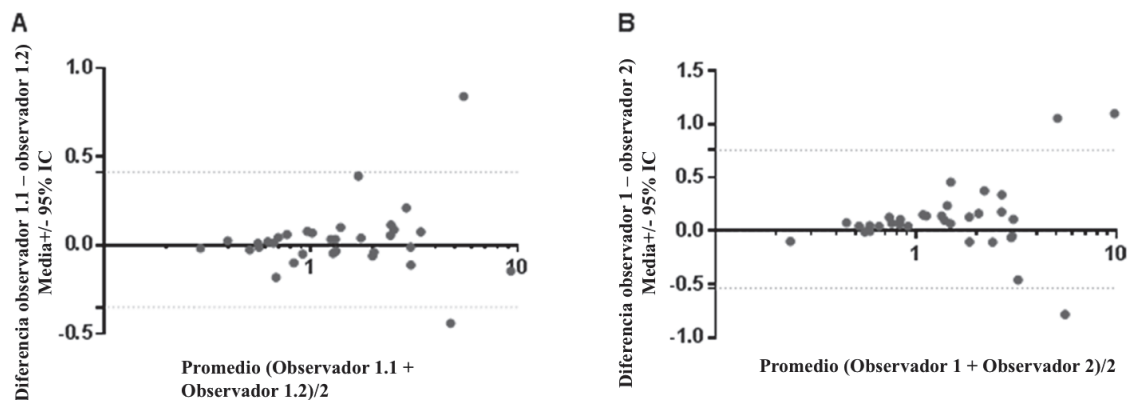
## **6.6. EVA-10 y SS-UAS en los diferentes subgrupos anatómicos de las uveítis activas**

La mediana (Rango intercuartílico, IQR) del EVA-10 en uveítis anterior, intermedia, anterior e intermedia, posterior y panuveítis fue de 1.50 (1.50), 2.0 (1.50), 2.75 (1.75), 2.25 (2.00) y 6.00 (4.00), respectivamente, mientras que el SS-UAS correspondiente para esos subgrupos anatómicos fue 1.41 (1.12), 2.01 (1.11), 1.85 (1.27), 1.36 (1.14) y 2.92 (2.41), respectivamente. Se encontró una diferencia significativa entre EVA-10 y SS-UAS solo en el subgrupo de uveítis posterior ( $p = 0,001$ , Mann-Whitney U).

## **6.7. Fiabilidad intra e inter-evaluador de SS-UAS**

Se seleccionaron 33 ojos, ocho ojos con EVA-10 = 0 y 25 ojos con EVA-10 > 0. En este último, la mediana (IQR) del EVA-10 fue de 2.5 (1.25). En ojos activos, se seleccionaron al menos dos ojos de cada grado ACC (SUN) y VH (NEI). La fiabilidad intra e interevaluador de SS-UAS fue sustancial en ambos: 0.99, IC 95%: 0.98 - 0.99 y 0.98, IC 95%: 0.97 - 0.99, respectivamente. Las gráficas de Bland-Altman mostraron mayores diferencias intra e inter-evaluador con valores de SS UAS > 5,00 (Figura 19).

**Figura 19.** Gráficas de Bland-Altman. Fiabilidad intra-evaluador (A) e inter-evaluador (B) del índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-UAS).



## Características clínicas y demográficas como factores de confusión en SS-UAS

La lateralidad, sexo, edad, estado del cristalino (fáquico o pseudofáquico), estado del vítreo (previamente vitrectomizado o no), presión intraocular, paquimetría y el equivalente esférico representaron en conjunto el 11% de la variabilidad de SS-UAS ( $R^2 = 0,108$ ). Ninguna de las covariables influyó significativamente en el valor del SS-UAS.

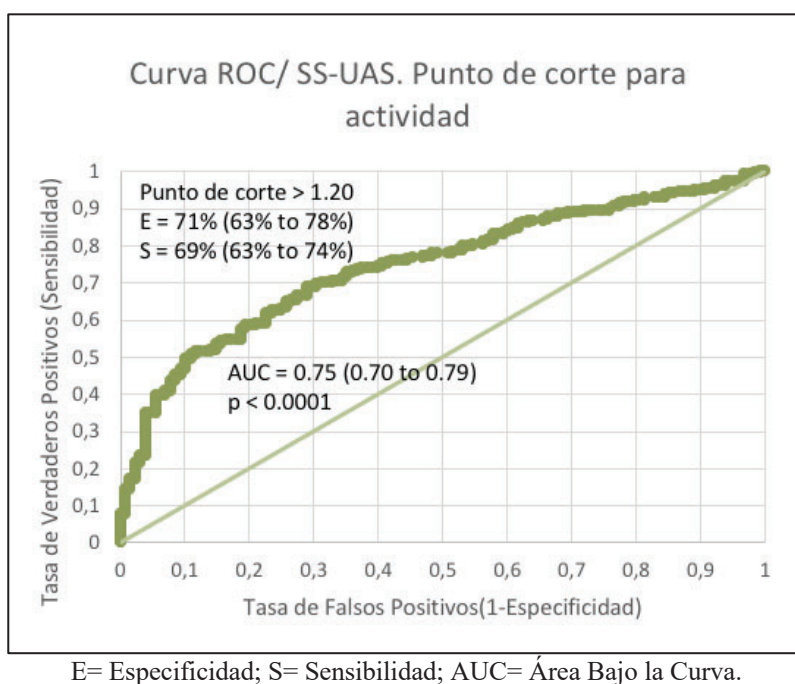
### 6.8. Punto de corte óptimo de actividad de SS-UAS

Para este análisis se seleccionaron los valores de SS-UAS y de EVA-10 de las dos visitas de los ojos con uveítis, excluyendo los controles sanos, en total, 394 valores para cada variable (Tabla 23). Se realizó de esta manera dado que el objetivo es valorar la actividad inflamatoria, independientemente del tratamiento y de la visita basal. El punto de corte de SS-UAS para EVA-10 > 0 fue 1.2, con una sensibilidad y especificidad de 68.8% (95% CI: 63.0%-74.1%) y 71.1% (95% CI: 62.7%-78.2%) respectivamente y un área bajo la

Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Resultados.

curva (AUC) de 0.75 (95% CI:0.69-0.79  $p < 0.0001$ ) (Figura 20). De esta manera, un paciente seleccionado aleatoriamente del grupo de uveítis activa ( $EVA-10 > 0$ ) tiene un valor de la prueba mayor a 1.2 que uno seleccionado aleatoriamente del grupo de uveítis inactiva, en el 75 % de las veces.

**Figura 20.** Análisis-Curva ROC. Punto de corte del índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-UAS) para actividad inflamatoria intraocular global según la escala visual analógica de 10 cm (EVA-10).

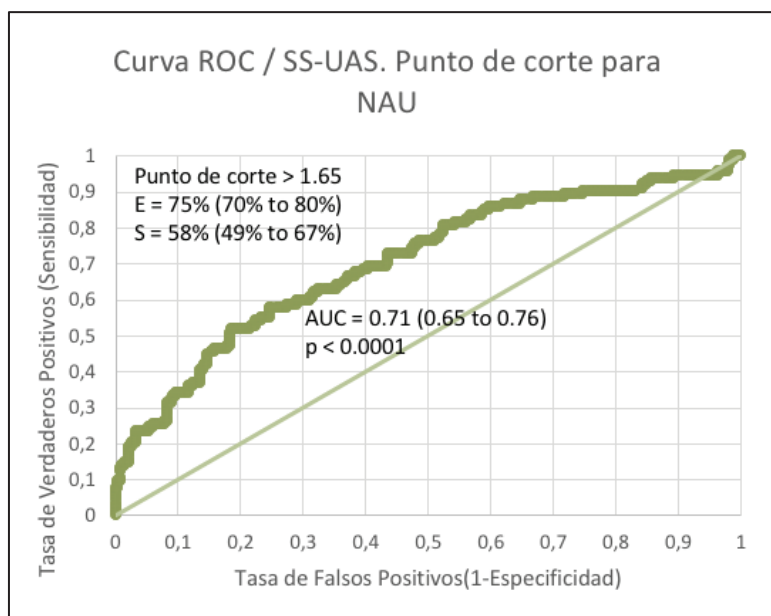


Se evaluó el punto de corte de SS-UAS para Uveítis No Anterior (NAU), es decir, uveítis envolviendo el segmento posterior del ojo con turbidez vítrea ( $VH > 0$ ) o lesiones coriorretinianas presentes (uveítis intermedia, posterior o panuveítis de acuerdo a la

Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Resultados.

clasificación según los criterios del grupo de trabajo SUN), que resultó en 1.7 con una sensibilidad y especificidad asociada de 57.9% (95% CI: 48.7%-66.5%) y 75.4% (95% CI: 70.0%-80.0%), respectivamente y un AUC de 0.71 (95% CI: 0.65-0.76  $p < 0.0001$ ). (Figure 21). Dado que interesaría obtener el menor porcentaje de falsos positivos principalmente en la selección de pacientes de ensayos clínicos para asegurar que un paciente realmente tiene la enfermedad, se calculó también el punto de corte para NAU con una especificidad de 80% (95% CI: 75%-84%) y sensibilidad de 52% (95% CI: 43%-61%), que fue de 1.8. El valor de AUC es considerado aceptable.

**Figura 21.** Análisis- Curva ROC. Punto de corte del índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-UAS) para actividad en Uveítis No Anteriores (NAU).



E= Especificidad; S= Sensibilidad; AUC= Área Bajo la Curva.

En la tabla 24 son presentados la sensibilidad y especificidad del punto de corte de los biomarcadores SS-OCT para su contraparte clínica.

**Tabla 24.** Punto de corte de los Biomarcadores SS-OCT (tomografía de coherencia óptica Swept-source) para actividad según su contraparte clínica.

Escalas clínicas	SS-OCT: punto de corte	S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP	VPN	Precisión	AUC (IC 95%), p
ACC(SUN) >0	SS-ACC: 0.217	0.733 (0.659-0.795)	0.858 (0.807-0.897)	0.781	0.823	0.807	0.885 (0.852-0.918) p: < 0.0001
VH (NEI) >0	SS-HD-VI: 0.165	0.735 (0.658-0.799)	0.623 (0.562-0.682)	0.537	0.798	0.665	0.708(0.654-0.762) p: < 0.0001
CRS>0	SS-ATR: 1.191	0.267 (0.185-0.370)	0.841 (0.796-0.878)	0.319	0.804	0.716	0.515(0.440-0.590) p: 0.70

E= Especificidad; S= Sensibilidad; VPP= Valor Predictivo Positivo; VPN= Valor Predictivo Negativo; AUC= Área Bajo la Curva. Biomarcadores derivados de tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-OCT): SS-ACC, número de puntos hiperreflectivos en la cámara anterior; SS-HD-VI, intensidad relativa de la cavidad vítrea en exploración de alta definición; SS-ATR, índice promedio de retina engrosada. Escalas clínicas: ACC(SUN), células en cámara anterior en la escala biomicroscópica del grupo de trabajo de normalización de la nomenclatura en uveítis; VH (NEI), opacidad vítrea en la escala fotográfica estándar National Eye Institute; CRS, (Chorioretinal Score) escala clínica arbitraria de inflamación coriorretiniana.

Se obtuvo una ecuación pronóstica a partir de los 3 puntos de corte de cada biomarcador SS-OCT (Tabla 25) para calcular la probabilidad de una puntuación EVA-10 > 0:  $\text{Exp}(\beta) / (1 + \text{Exp}(\beta))$  donde  $\beta = -0.843 + 2.016$  (si SS-ACC  $\geq 0.069$ ) + 1.282 (si SS-HD-VI  $\geq 0.165$ ) + 0.923 (si SS ATR  $\geq 0.852$ ).

Utilizando esta fórmula y a pesar de las AUC moderadas de los biomarcadores SS-OCT, la probabilidad de puntuación EVA-10 > 0 para los pacientes con cualquiera de estos



Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Resultados.

puntos de corte fue de al menos 52.0% y del 96.7% para los pacientes con todos los puntos de corte (Tabla 26). Individualmente, SS-ACC presentó mayor poder discriminativo.

**Tabla 25** . Punto de corte de los Biomarcadores SS-OCT (tomografía de coherencia óptica Swept-source) para actividad inflamatoria intraocular global según la escala visual analógica de 10 cm (EVA-10).

SS-OCT	Puntos de corte para EVA-10 > 0	S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP	VPN	Precisión	AUC (IC 95%), <i>p</i>
SS-ACC	<b>0.069</b>	0.812 (0.763- 0.861)	0.602 (0.513- 0.690)	0.809	0.606	0.744	0,776 (0,729- 0,823) p: < 0,0001
SS-HD-VI	<b>0.165</b>	0.632 (0.572- 0.691)	0.680 (0.595- 0.764)	0.804	0.470	0.647	0,662 (0,608- 0,716) p: < 0,0001
SS-ATR	<b>0.852</b>	0.515 (0.453- 0.577)	0.734 (0.654- 0.815)	0.801	0.422	0.586	0,643 (0,587- 0,698) p:< 0,0001

E= Especificidad; S= Sensibilidad; VPP= Valor Predictivo Positivo; VPN= Valor Predictivo Negativo; AUC= Área Bajo la Curva. Biomarcadores derivados de tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-OCT): SS-ACC, número de puntos hiperreflectivos en la cámara anterior; SS-HD-VI, intensidad relativa de la cavidad vítrea en exploración de alta definición; SS-ATR, índice promedio de retina engrosada. EVA-10, escala visual analógica de 10 cm para la evaluación clínica de la inflamación intraocular

**Tabla 26.** Porcentajes de probabilidad de inflamación intraocular activa clínicamente (EVA-10 > 0).

SS-ACC $\geq 0.069$	SS-HD-VI $\geq 0.165$	SS-ATR $\geq 0.852$	Probabilidad
-	-	-	30.1%
+	-	-	76.4%
-	+	-	60.8%
-	-	+	52.0%
+	+	-	92.1%
+	-	+	89.1%
-	+	+	79.6%
+	+	+	96.7%

Biomarcadores derivados de tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-OCT): SS-ACC, número de puntos hiperreflectivos en la cámara anterior; SS-HD-VI, intensidad relativa de la cavidad vítrea en exploración de alta definición; SS-ATR, índice promedio de retina engrosada. EVA-10, escala visual analógica de 10 cm para la evaluación clínica de la inflamación intraocular

**Tabla 23.** Análisis descriptivo de variables estudiadas en la evaluación de los puntos de corte de actividad inflamatoria intraocular.

		<i>p</i>
<b>Biomarcadores SS-OCT</b>		
<b>SS-ACC, n (%)<sup>1</sup></b>	394 (100)	
<b>media (SD)</b>	0.47 (1.36)	<0.0001
<b>SS-HD-VI, n (%)<sup>1</sup></b>	394 (100)	
<b>media (SD)</b>	0.18 (0.05)	<0.0001
<b>SS-ATR, n (%)<sup>1</sup></b>	394 (100)	
<b>media (SD)</b>	0.81 (0.43)	<0.0001
<b>Índice global compuesto</b>		
<b>SS-UAS, n (%)<sup>1</sup></b>	394 (100)	<0.0001
<b>media (SD)</b>	1.57 (1.24)	
<b>Variables clínicas</b>		
<b>ACC (SUN), n (%)<sup>1</sup></b>	394 (100)	
<b>media (SD)</b>	0.87 (1.32)	<0.0001
<b>No actividad (grado= 0), n (%)</b>	233 (59.1)	
<b>Actividad (grado&gt; 0), n (%)</b>	161 (40.9)	
<b>media (SD)</b>	0.41 (0.49)	<0.0001
<b>VH (NEI), n (%)<sup>1</sup></b>	394 (100)	
<b>media (SD)</b>	0.61 (1.02)	<0.0001
<b>No actividad (grado= 0), n (%)</b>	247 (62.7)	
<b>Actividad (&gt; 0), n (%)</b>	147 (37.3)	
<b>media (SD)</b>	0.37 (0.48)	<0.0001
<b>CRS, n (%)<sup>1</sup></b>	394 (100)	
<b>media (SD)</b>	0.58 (1.34)	<0.0001
<b>No actividad (grado= 0), n (%)</b>	308 (78.2)	
<b>Actividad (&gt; 0), n (%)</b>	86 (21.8)	
<b>media (SD)</b>	0.22 (0.41)	<0.0001
<b>EVA-10, n (%)<sup>1</sup></b>	394 (100)	
<b>media (SD)</b>	1.44 (1.68)	<0.0001
<b>No actividad (grado= 0), n (%)</b>	128 (32.5)	
<b>Actividad (&gt; 0), n (%)</b>	266 (67.5)	
<b>media (SD)</b>	0.68 (0.47)	<0.0001
<b>BCVA (LogMAR), n (%)<sup>1</sup></b>	394 (100)	

<b>media (SD)</b>	0.28 (0.47)	<0.0001
-------------------	-------------	---------

<sup>1</sup>Número de medidas y porcentaje. Biomarcadores derivados de tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-OCT): SS-ACC, número de puntos hiperreflectivos en la cámara anterior; SS-HD-VI, intensidad relativa de la cavidad vítrea en exploración de alta definición; SS-ATR, índice promedio de retina engrosada. SS-UAS, índice compuesto para actividad de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica swept-source. Escalas clínicas: ACC(SUN), células en cámara anterior en la escala biomicroscópica del grupo de trabajo de normalización de la nomenclatura en uveítis; VH (NEI), opacidad vítrea en la escala fotográfica estándar National Eye Institute; CRS, (Chorioretinal Score) escala clínica arbitraria de inflamación coriorretiniana. EVA-10, escala visual analógica de 10 cm para la evaluación clínica de la inflamación intraocular. BCVA = agudeza visual mejor corregida convertida a la escala LogMAR.

## 6.9. Sensibilidad al cambio de SS-UAS

El número de ojos con uveítis en los que se consiguió realizar seguimiento fue de 200 (137 pacientes) de los 224. De los 200 ojos se excluyeron 3 pacientes por error clínico debido a incongruencias entre la calificación de la inflamación intraocular global y la gradación basada en las escalas clínicas validadas. Finalmente fueron incluidos 197 ojos para el análisis estadístico (media de edad = 46.6 SD 15.8, 56.3% mujeres) (Tabla 27). Todos los pacientes tuvieron una visita de seguimiento que no fue en un punto fijo en el tiempo, con una mediana de 0.9 meses. El tiempo entre la visita basal y la de seguimiento osciló entre 1 día y 13 meses. Se calculó el punto de corte de cambio de SS-UAS para un cambio hacia la mejoría de al menos un punto en la puntuación EVA-10 (n = 74 ojos), que fue -0.2 y se correspondía con un AUC de 0.74 (IC del 95%: 0.66-0.83 p = 0.0001). La sensibilidad y especificidad asociadas fueron 82.2% (IC del 95%: 75.6% -88.7%) y 60.1% (IC del 95%: 46.4% -75.2%), respectivamente (Tabla 28). El punto de corte de cambio para aquellos ojos en los que EVA-10 aumentó al menos una unidad en el tiempo (n = 18 ojos) fue de 0.5 (Sensibilidad 55.6%; Especificidad 93.3%; AUC 0.76) (Figura 22).

**Tabla 27.** Análisis descriptivo de variables estudiadas en la evaluación de la sensibilidad al cambio del índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-UAS).

	Número de Valores	<i>p</i>
<b>Biomarcadores SS-OCT</b>		
SS-ACC, n (%) <sup>1</sup>	197 (100)	
media (SD)	-0.62 (1.75)	<0.0001
SS-HD-VI, n (%) <sup>1</sup>	197 (100)	
media (SD)	-0.01 (0.06)	<0.0001
SS-ATR, n (%) <sup>1</sup>	197 (100)	
media (SD)	-0.01 (0.28)	<0.0001
<b>Índice global compuesto</b>		
SS-UAS, n (%) <sup>1</sup>	197 (100)	<0.0001
media (SD)	-0.26 (1.27)	
<b>Variables clínicas</b>		
ACC (SUN), n (%) <sup>1</sup>	197 (100)	
media (SD)	-0.85 (1.31)	<0.0001
Disminución 1 grado, n (%)	85 (43.1)	
Disminución 2 grados, n (%)	45 (22.8)	
VH (NEI), n (%) <sup>1</sup>	197 (100)	
media (SD)	-0.16 (0.71)	<0.0001
Disminución 1 grado, n (%)	37 (18.8)	
Disminución 2 grados, n (%)	10 (5.1)	
CRS, n (%) <sup>1</sup>	197 (100)	
media (SD)	-0.23 (1.14)	<0.0001
No cambio, n (%)	153 (77.7)	
Cambio, n (%)	44 (22.3)	
EVA-10, n (%) <sup>1</sup>	197 (100)	
media (SD)	-0.68 (1.42)	<0.0001
No cambio, n (%)	59 (29.9)	
Cambio, n (%):	138 (70.1)	
- Disminución ≤1 unidad, n (%)	74 (37.6)	
- Aumento ≥1 unidad, n (%)	18 (9)	

<b>BCVA (LogMAR), n (%)<sup>1</sup></b>	197 (100)	
<b>media (SD)</b>	-0.03 (0.31)	<0.0001
<b>No cambio, n (%)<sup>1</sup></b>	92 (46.7)	
<b>Cambio, n (%)<sup>1</sup></b>	105 (53.3)	

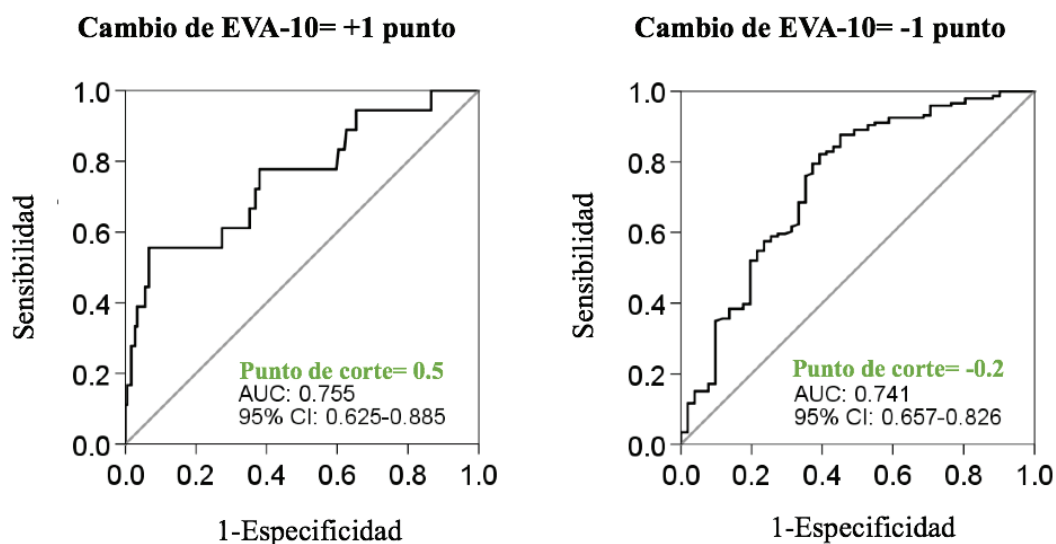
<sup>1</sup>Número de ojos y porcentaje. Biomarcadores derivados de tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-OCT): SS-ACC, número de puntos hiperreflectivos en la cámara anterior; SS-HD-VI, intensidad relativa de la cavidad vítrea en exploración de alta definición; SS-ATR, índice promedio de retina engrosada. SS-UAS, índice compuesto para actividad de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica swept-source. Escalas clínicas: ACC(SUN), células en cámara anterior en la escala biomicroscópica del grupo de trabajo de normalización de la nomenclatura en uveítis; VH (NEI), opacidad vítrea en la escala fotográfica estándar National Eye Institute; CRS, (Chorioretinal Score) escala clínica arbitraria de inflamación coriorretiniana. EVA-10, escala visual analógica de 10 cm para la evaluación clínica de la inflamación intraocular. BCVA = agudeza visual mejor corregida convertida a la escala LogMAR.

**Tabla 28.** Punto de corte de cambio del índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-UAS) para un cambio en la actividad inflamatoria intraocular global según la escala visual analógica de 10 cm (EVA-10).

<b>Cambio EVA-10 n( %)<sup>1</sup></b>	<b>Puntos de corte SS-UAS</b>	<b>S (IC 95%)</b>	<b>E (IC 95%)</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>Precisión</b>	<b>AUC (IC 95%), p</b>
<b>-1 74 (37.6%)</b>	<b>-0.2</b>	0.822 (0.756- 0.887)	0.608 (0.464- 0.752)	0.857	0.544	0.767	0.755 (0.657- 0.826) p: < 0.0001
<b>+1 18 (9%)</b>	<b>0.5</b>	0.556 (0.298- 0.813)	0.933 (0.894- 0.972)	0.455	0.954	0.899	0.755 (0.625- 0.885) p: < 0.0001

<sup>1</sup>Número de ojos y porcentaje. E= Especificidad; S= Sensibilidad; VPP= Valor Predictivo Positivo; VPN= Valor Predictivo Negativo; AUC= Área Bajo la Curva. EVA-10, escala visual analógica de 10 cm para la evaluación clínica de la inflamación intraocular. SS-UAS, índice compuesto para actividad de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica swept-source.

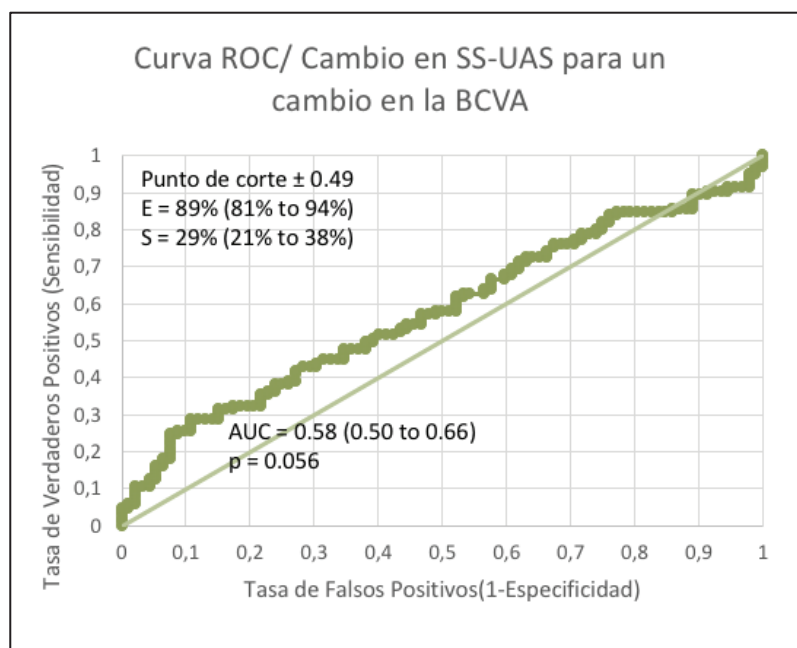
**Figura 22.** Análisis- Curva ROC. Cambio predictivo del índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-UAS) para un cambio en la actividad inflamatoria intraocular global según la escala visual analógica de 10 cm (EVA-10).



EVA-10, escala visual analógica de 10 cm para la evaluación clínica de la inflamación intraocular.  
AUC= Área Bajo la Curva.

El punto de corte de cambio de SS-UAS para un cambio de BCVA que se correspondía con un AUC de 0.58 (IC del 95%: 0.50-0.66  $p = 0.056$ ) fue  $\pm 0.49$ . La sensibilidad y especificidad asociadas fueron 28.6% (IC del 95%: 21% -38%) y 89.1% (IC del 95%: 81% -94%), respectivamente. El resultado de las AUC se puede interpretar como fallido o no discriminatorio. (Figura 23).

**Figura 23.** Análisis- Curva ROC. Punto de corte del índice de actividad compuesto de uveítis basado en la tomografía de coherencia óptica Swept-source (SS-UAS) para un cambio en la agudeza visual mejor corregida (BCVA) convertida a la escala LogMAR.

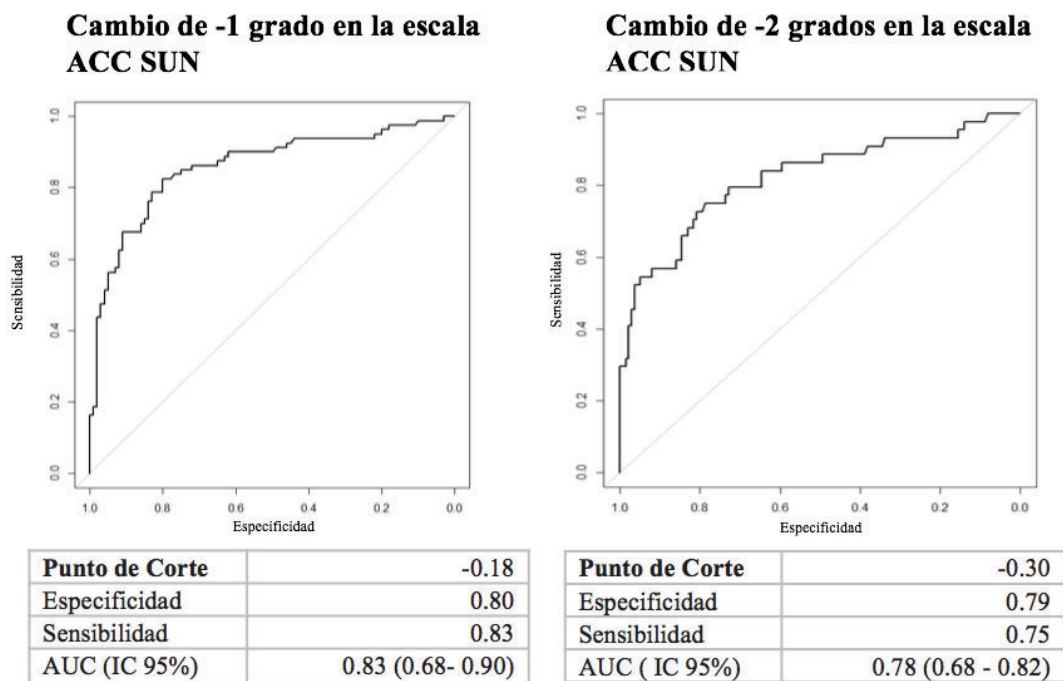


E= Especificidad; S= Sensibilidad; AUC= Área Bajo la Curva.

Con respecto al cambio clínico estándar, SS-ACC mostró una buena sensibilidad al cambio (punto de corte -0.18, sensibilidad 83%, especificidad 80%, AUC 0.83  $p < 0.0001$ ) con el cambio de un grado de la escala SUN. De manera similar, SS-HD-V1 presentó una sensibilidad significativa al cambio cuando la escala NEI disminuía en 1 grado (punto de corte -0.015, sensibilidad 80%, especificidad 88%, AUC 0.86  $p < 0.0001$ ) (Figura 24 y 25). No se valoró el cambio de SS-ATR dado que su contraparte clínica es una escala clínica no validada. El cambio hacia el empeoramiento es poco fiable por el número escaso de ojos que empeoraron.

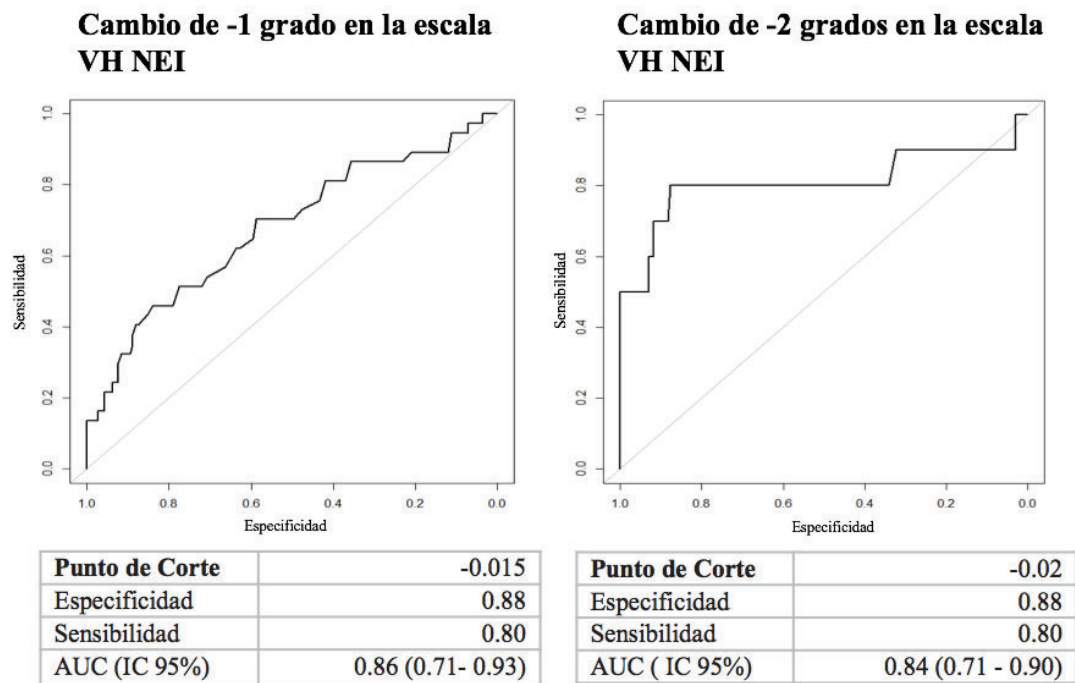


**Figura 24.** Cambio predictivo del biomarcador SS-ACC (Número de células en la cámara anterior) para un cambio en la escala clínica biomicroscópica del grupo de trabajo de normalización de la nomenclatura en uveítis (ACC-SUN).



ACC(SUN), células en cámara anterior en la escala biomicroscópica del grupo de trabajo de normalización de la nomenclatura en uveítis. AUC= Área Bajo la Curva.

**Figura 25.** Cambio predictivo del biomarcador SS-HD-VI (Intensidad relativa de la cavidad vítrea en exploración de alta definición) para un cambio de opacidad vítrea en la escala fotográfica estándar National Eye Institute (VH -NEI).



VH (NEI), opacidad vítrea en la escala fotográfica estándar National Eye Institute. AUC= Área Bajo la Curva.



## **7.DISCUSIÓN**



## 7.DISCUSIÓN

En el trabajo que hemos presentado, analizamos la combinación de varios biomarcadores de imagen objetivos de actividad en uveítis. Encontramos que el nuevo índice compuesto global es potencialmente confiable, factible y lo suficientemente válido para medir todos los subconjuntos anatómicos de inflamación intraocular en adultos.

En el dominio anterior, reproducimos biomarcadores previamente descritos con OCT de dominio temporal (TD-OCT)(104), dominio espectral (SD-OCT) (63, 107) y SS-OCT (64, 65, 66).

En reportes previos, la segmentación manual y automatizada parecían equivalentes, aunque, se pueden desarrollar algoritmos automatizados fácilmente, mejorando la confiabilidad (64, 65, 107). Consistente con lo publicado, encontramos que el recuento de puntos hiperreflectivos en cámara anterior (SS-ACC), difirió significativamente entre uveítis activa e inactiva (64, 65, 106), y se correlacionó positivamente con el escala clínica ACC (SUN) (63, 107, 108, 109), indicando que este biomarcador puede ser utilizado como medida de la gravedad de la inflamación intraocular.

Aunque se ha encontrado una correlación más fuerte entre el recuento de células en la OCT y la escala ACC (SUN) en las uveítis anteriores agudas HLA-B27 que en otras formas de uveítis (108), nosotros encontramos una fuerte correlación en nuestra cohorte de uveítis mezclada anatómicamente. No evaluamos clínicamente el *flare* en la cámara anterior; el *flare* representa otro indicador demostrado de inflamación en cámara anterior (1), cuya exploración clínica presenta una escasa discriminación, fiabilidad incierta y escasa utilidad (32). Sin embargo, evaluamos SS-ACI ya que esperábamos que la intensidad acuosa fuera mayor cuando estaban presentes células y conglomerados inflamatorios. Se obtuvo un poder discriminativo pobre de swept-source (SS) -ACI y

Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Discusión.

correlaciones débiles con ACC (SUN) y VAS-10. Por el contrario, Invernizzi y sus colaboradores encontraron un buen poder discriminante y una correlación significativa de un índice de intensidad acuosa similar con la escala clínica del *flare* y con la fotometría láser *flare*, aunque debía corregirse por el grosor corneal central y la edad (64). Del mismo modo, Lu et al (66) reportaron un índice de intensidad de la cámara anterior, significativamente mas alto en el grupo de uveítis activa que en el grupo inactivo y que en los pacientes sanos, y una fuerte correlación positiva con la escala clínica del *flare*. Sin embargo, tras un análisis de la curva ROC (receiver operating characteristic), encontraron como mejor indicador para el diagnóstico de uveítis activa, el recuento promedio del número de puntos hiperreflectivos en cámara anterior usando el software image J en 8 exploraciones transversales SS-OCT.

Observamos algunos puntos hiperreflectantes en ojos sanos e inactivos, como también se ha reportado anteriormente por otros autores (104). Sin embargo, sus cantidades eran casi insignificantes y no invalidaba la técnica. Los precipitados centrales grandes en grasa de cordero y el exudado fibrinoso en el humor acuoso también pueden oscurecer los puntos hiperreflectantes de la cámara anterior subyacente y es necesaria una mayor investigación en esos casos.

En el dominio intermedio, SS-VI y SS-HD-VI resultaron equivalentes. Elegimos SS-HD-VI debido a su mejor viabilidad. Este biomarcador se describió por primera vez utilizando de 3 a 5 exploraciones B centrales con una OCT de dominio espectral (SD) (67). Posteriormente, sus hallazgos fueron replicados con otro modelo SD-OCT usando un procesamiento de imágenes semiautomatizado (68, 110). En los 3 estudios, la correlación con la escala VH (NEI) fue similar a nuestros resultados. Adicionalmente, pudimos incluir ojos con grado 4+ VH (NEI), ya que SS-OCT tiene mayor penetrancia en ojos con opacidad media significativa que son más difíciles de evaluar con SD-OCT (89). En

cuanto a los valores (mediana) para cada grado de VH (NEI), se observaron algunas diferencias entre nuestros resultados y otras series que utilizaron un enfoque similar (67, 68). Esta variabilidad se podría explicar por diferencias en la muestra, en los dispositivos OCT y diferencias inter-observador en la gradación clínica de la turbidez vítrea. Se ha sido descrito previamente, un software completamente automatizado para la medición de la intensidad del vítreo/ EPR, así como de otros potenciales biomarcadores en el vítreo. Curiosamente, los puntos hiperreflectivos en vítreo no pudieron ser evaluados con estos algoritmos, porque pocos ojos fueron evaluables (69). Los puntos hiperreflectivos en SD-OCT han sido previamente informados en pacientes con uveítis activa (111); en nuestro estudio, los puntos hiperreflectivos en vítreo estaban aumentados significativamente en ojos activos en comparación con los ojos inactivos y sanos, aunque no correlacionaron con la escala clínica que usamos. Además, más de la mitad de los ojos que puntuaron 2+ o más en VH (NEI) no fueron evaluables para cuantificarlos, debido a la confusión con la hiperreflectividad generalizada circundante en el vítreo.

La gradación clínica de los signos inflamatorios en el polo posterior es un desafío y sigue siendo descriptiva hasta el momento. Se ha propuesto previamente, una escala estandarizada subjetiva usando angiografía dual con fluoresceína y con verde de indocianina (57), con moderada concordancia inter-observador (58). Sin embargo, esto requiere procedimientos invasivos, conlleva mucho tiempo y no está indicado en nuestros grupos de sujetos sanos, inactivos y en algunos activos. El engrosamiento perivascular (112, 113), peripapilar (114, 115) y perifoveal se han descrito por separado como signos inflamatorios en algunos subconjuntos de uveítis. En este aspecto, se han utilizado mapas de grosores SD-OCT para evaluar cualitativamente el engrosamiento perivascular en la coriorretinopatía en perdigonada (Birdshot) (112). Tian et al (92) usaron *en face* SS-OCTA 12x12 mm para evaluar una asociación entre la fuga capilar periférica en la



angiografía fluoresceínica y la presencia de engrosamiento macular, perivascular y generalizado en los mapas topográficos SS-OCTA en pacientes con uveítis intermedia, encontrando una correlación significativa. También, se ha empleado SD-OCT para detectar papilitis leve en paciente con uveítis posterior (116) y para valorar la correlación del engrosamiento peripapilar con la actividad de la uveítis (117). Sin embargo, hasta la fecha no se ha descrito un método factible para cuantificar objetivamente todos ellos, incluyendo los focos coriorretinianos en el polo posterior (70). Propusimos el biomarcador SS-ATR para cuantificar los signos inflamatorios en polo posterior. Se encontró discriminativo entre ojos activos, inactivos y sanos y presentó buena correlación con la puntuación global EVA-10, así como con la CRS en las uveítis posteriores. Inesperadamente, después de agregar las uveítis anteriores e intermedias, SS-ATR perdió su correlación significativa con CRS. Tian et al (92) también encontraron esta discrepancia en su cohorte de uveítis intermedia, dónde los hallazgos de engrosamiento macular, perivascular y generalizado en *en face* SS-OCTA no presentaron una correlación significativa con la evaluación clínica de la actividad de la enfermedad. Este hallazgo se puede explicar por las dificultades en evaluar, fundoscópicamente, la inflamación peripapilar, perivascular y perifoveal; los cambios subclínicos en el segmento posterior pueden ser fácilmente infraestimados usando sólo la biomicroscopía. En nuestro trabajo, el engrosamiento peripapilar, perivascular y / o macular también estuvieron presentes en algunas uveítis activas anteriores e intermedias. De hecho, observamos que el biomarcador SS-ATR fue significativamente más alto en ojos activos que en ojos inactivos con uveítis anterior o intermedia. En este sentido, Lee et al (118) también describieron afectación del segmento posterior en pacientes con uveítis anterior aguda de etiología idiopática predominantemente. Tras una revisión retrospectiva, reportaron un engrosamiento peripapilar (capa de fibras nerviosas de la retina peripapilares - CFNR) y

## Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Discusión.

macular (CMT) usando SD-OCT durante la fase activa en pacientes con uveítis anterior aguda unilateral y diferencias significativas con el grupo control, además de reducción a un grosor similar al ojo contralateral sin uveítis en la fase inactiva, 3 meses después de la resolución de la actividad inflamatoria.

Encontramos una diferencia significativa entre la puntuación clínica general EVA-10 y SS-UAS en uveítis posteriores. Este hallazgo reflejó que la inflamación coriorretiniana es clínicamente evaluable en la zona 3 y en algunas partes de las zonas 1 y 2, pero no se puede alcanzar con los marcos actuales del mapa de grosor de SS-OCT. Los nuevos dispositivos SS-OCT de campo amplio ayudarán a refinar con precisión el índice SS-ATR. No obstante, el índice SS-ATR resultó siendo una aproximación objetiva, cuantitativa, sensible y más completa que todos los demás signos inflamatorios que podrían estar presentes en el polo posterior de cualquier subtipo de uveítis. Sin embargo, sus principales debilidades fueron el marco limitado de las exploraciones SS-OCT, la baja confiabilidad en medios con elevada turbidez y la retina residual engrosada en algunos ojos inactivos, especialmente debido a membrana epirretiniana en la uveítis intermedia. Los ojos con miopías altas o con glaucoma avanzado también merecen una investigación exhaustiva.

Los biomarcadores descartados en el dominio posterior, como SS-CMT y SS-CCT, mostraron más variabilidad interindividual además de superposición con la medida seleccionada SS-ATR. Sin embargo, pueden proporcionar información adicional importante en subconjuntos específicos de uveítis. Por ejemplo, el grosor coroideo puede ser útil en algunas coroiditis estromales como el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (119, 120, 121, 122, 123), a pesar de su variabilidad en función de la edad, el sexo, la refracción, la longitud axial, la etnia y la oscilación diurna, lo que limita su generalización (29, 124, 125, 126, 127, 128, 129). Al respecto, se ha reportado que en pacientes con

coroiditis serpiginosa y epitelopatía pigmentaria placóide posterior multifocal aguda post tratamiento con corticoides orales e inmunosupresores, el grosor coroideo bajo las lesiones presenta una reducción significativa tras la resolución de la actividad (130). También se ha observado disminución significativa del CCT en pacientes con enfermedad de Behcet en la fase de remisión (131), así como después de tratamiento con infliximab (132) y en el síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes en la fase de inactividad (133).

Los puntos de corte de SS-UAS para actividad y para uveítis no anteriores, presentaron una capacidad discriminadora de buena a aceptable, respectivamente. En el caso de los biomarcadores SS-OCT, el punto de corte de SS-ATR para CRS no fue discriminatorio, lo cual se puede explicar por la difícil valoración de las lesiones en la exploración del fondo de ojo, pero que son cuantificables mediante el índice SS-ATR, como el engrosamiento perifoveolar, perivenoso y peripapilar, además este resultado también puede estar influenciado por la distribución de acuerdo a la clasificación anatómica de las uveítis en la cohorte analizada.

Este estudio transversal demostró en el análisis de sensibilidad al cambio de SS-UAS, que un cambio del índice de estudio tiene la capacidad de detectar un cambio clínico en la actividad de la inflamación intraocular global. Este resultado presentó un poder discriminador aceptable y significativo entre ojos con un cambio real de la actividad inflamatoria intraocular y aquellos falsamente detectados (falsos positivos). Aunque, el tamaño de la muestra en el cálculo del cambio SS-UAS para detectar un empeoramiento clínico, fue pequeño. El cambio de SS-UAS considerando un cambio en la BCVA no fue significativo. Esto podría explicarse por el hecho de que la agudeza visual no depende únicamente del grado de inflamación. La visión puede verse afectada por el desarrollo de cataratas durante el tiempo de seguimiento, una causa descrita de pérdida de visión en

pacientes con uveítis, o estar determinada por secuelas previas que condicionan su mejora o empeoramiento (21); La BCVA puede estar relacionada también con cambios retinianos en forma de cicatrización, agujero o isquemia macular consecuencia de la inflamación crónica o recurrente (49). Además, los resultados pueden estar influenciados por el número de ojos en cada subgrupo según la clasificación anatómica, estudios previos han descrito que los pacientes con panuveítis (21, 134) y uveítis no anterior (49) tienen un mayor riesgo de pérdida de visión y peor pronóstico visual; y también por el porcentaje de ojos incluidos de etiología infecciosa y desconocida, en los que se ha reportado peor pronóstico visual (134). La influencia de estas variables con el cambio de agudeza visual merece mayor investigación. Actualmente se define mejoría de la actividad como una disminución de dos pasos en el nivel de la inflamación o disminución a inactividad, y el empeoramiento, como un aumento de dos pasos en el nivel de la inflamación o aumento al máximo grado según los criterios del grupo de trabajo SUN (1). SS-ACC y SS-HD-V1 mostraron una muy buena sensibilidad al cambio con una capacidad discriminativa significativa con tan solo un grado de cambio hacia la mejoría en las escalas clínicas correspondientes. Los cambios en SS-HD-V1 fueron más sutiles pero clínicamente relevantes. Sería necesario evaluar en una cohorte más grande, la sensibilidad al cambio de los biomarcadores SS-OCT en el caso contrario, de empeoramiento clínico. Esto podría ofrecer una definición más objetiva y precisa de mejoría o empeoramiento de la actividad inflamatoria y la evaluación de la respuesta a los tratamientos actuales y de la eficacia de futuras terapias en ensayos clínicos.

Como prueba de concepto, nuestro trabajo estuvo limitado principalmente por su diseño unicéntrico y transversal. Otra limitación es la ausencia de un patrón de oro en la evaluación subjetiva de la inflamación intraocular global con la que comparar los resultados. Por último, los organismos internacionales deberían considerar la promoción

Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Discusión.

de interfaces en línea, algoritmos integrados en la OCT y pautas para mejorar la investigación sobre la medición objetiva de la inflamación intraocular.



## **8.CONCLUSIONES**





## **8.CONCLUSIONES**

1. Nuestra prueba de concepto destacó que la inflamación intraocular global se puede evaluar de manera objetiva y continua a través del análisis y la ponderación adecuada de las exploraciones SS-OCT del segmento anterior y posterior del ojo, lo que puede facilitar un seguimiento más preciso del estado cambiante de la actividad inflamatoria.
2. El nuevo índice compuesto, resultado de la combinación de 3 biomarcadores SS-OCT, parece ser lo suficientemente consistente y válido, como para ser potencialmente utilizado como una medida de resultado para cualquier subconjunto de uveítis, sin la influencia de variables clínicas o demográficas en su resultado.
3. El índice SS-UAS mostró una buena capacidad discriminatoria y significativa en la valoración de la actividad inflamatoria intraocular global.
4. SS-UAS presentó una concordancia intra e inter-observador sustancial, lo cual puede proporcionar al oftalmólogo una información cuantitativa y reproducible, que permitiría la comunicación entre oftalmólogos, no solo en su entorno clínico, sino también en la comparación de sus observaciones publicadas.
5. La sensibilidad al cambio de SS-UAS fue aceptable, logrando predecir de manera significativa un cambio clínico en la actividad de la inflamación intraocular global. Es obligatoria una validación multicéntrica más amplia y con mayor

número de pacientes, que aborde el poder predictivo de SS-UAS sobre los cambios funcionales para demostrar su aplicabilidad.

6. El cambio de SS-UAS no predice un cambio significativo en la BCVA, ya que la visión puede estar condicionada por otras variables.
  
7. En definitiva, esta tesis doctoral ha cumplido con la totalidad de los objetivos principales marcados al inicio y, por tanto, refuerza la hipótesis planteada. Aunque este trabajo puede sentar las bases en la evaluación objetiva global compuesta de la inflamación intraocular, es necesario que sea investigado más a fondo y evaluado en cohortes externas, pediátricas y de forma multicéntrica.

Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Conclusiones.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**



## **9. BIBLIOGRAFÍA**

1. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005 Sep;140(3):509-16. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057. PMID: 16196117.
2. Dandona L, Dandona R, John RK, McCarty CA, Rao GN. Population based assessment of uveitis in an urban population in southern India. *Br J Ophthalmol.* 2000 Jul;84(7):706-9. doi: 10.1136/bjo.84.7.706. PMID: 10873978; PMCID: PMC1723526.
3. Saari KM, Päivönsalo-Hietanen T, Vaahtoranta-Lehtonen H, Tuominen J, Sillanpää M. Epidemiology of endogenous uveitis in south-western Finland. *Acta Ophthalmol Scand.* 1995 Aug;73(4):345-9. doi: 10.1111/j.1600-0420.1995.tb00040.x. PMID: 8646582.
4. Tran VT, Auer C, Guex-Crosier Y, Pittet N, Herbort CP. Epidemiological characteristics of uveitis in Switzerland. *Int Ophthalmol.* 1994-1995;18(5):293-8. doi: 10.1007/BF00917833. PMID: 7607811.
5. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology.* 2004 Mar;111(3):491-500; discussion 500. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.06.014. PMID: 15019324.

6. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Keller J, Molins B, Espinosa G et al. Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization. *Acta Ophthalmol.* 2015 Sep;93(6):561-7. doi: 10.1111/aos.12675. Epub 2015 Feb 15. PMID: 25683136.
7. Rim TH, Kim SS, Ham DI, Yu SY, Chung EJ, Lee SC; Korean Uveitis Society. Incidence and prevalence of uveitis in South Korea: a nationwide cohort study. *Br J Ophthalmol.* 2018 Jan;102(1):79-83. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309829. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28596287.
8. Misericocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol.* 2013 Sep-Oct;23(5):705-17. doi: 10.5301/ejo.5000278. Epub 2013 May 3. PMID: 23661536.
9. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(1):2-16. doi: 10.1080/09273948.2016.1196713. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27467180.
10. Groen F, Ramdas W, de Hoog J, Vingerling JR, Rothova A. Visual outcomes and ocular morbidity of patients with uveitis referred to a tertiary center during first year of follow-up. *Eye (Lond).* 2016 Mar;30(3):473-80. doi: 10.1038/eye.2015.269. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26742865; PMCID: PMC4791707.

11. de Smet MD, Taylor SR, Bodaghi B, Miserocchi E, Murray PI, Pleyer U et al. Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes. *Prog Retin Eye Res.* 2011 Nov;30(6):452-70. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.06.005. Epub 2011 Jul 22. PMID: 21807112.
12. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 Jun;20(3):487-505. doi: 10.1016/j.berh.2006.03.008. PMID: 16777578.
13. Dick AD, Tundia N, Sorg R, Zhao C, Chao J, Joshi A et al. Risk of Ocular Complications in Patients with Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology.* 2016 Mar;123(3):655-62. doi: 10.1016/j.ophttha.2015.10.028. Epub 2015 Dec 19. Erratum in: *Ophthalmology.* 2016 Nov;123(11):2439. PMID: 26712559.
14. Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol.* 1996 Sep;80(9):844-8. doi: 10.1136/bjo.80.9.844. PMID: 8962842; PMCID: PMC505625.
15. Adán-Civera AM, Benítez-Del-Castillo JM, Blanco-Alonso R, Pato-Cour E, Sellas-Fernández A, Bañares-Cañizares A. Burden and direct costs of non infectious uveitis in Spain. *Reumatol Clin.* 2016 Jul-Aug; 12(4):196-200. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2015.08.004. Epub 2015 Oct 17. PMID: 26490513.
16. Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB; International Uveitis Study Group. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul*



Immunol Inflamm. 2008 Jan-Feb;16(1):1-2. doi: 10.1080/09273940801899822.  
PMID: 18379933.

17. Bonfioli AA, Damico FM, Curi AL, Orefice F. Intermediate uveitis. *Semin Ophthalmol.* 2005 Jul-Sep;20(3):147-54. doi: 10.1080/08820530500232035.  
PMID: 16282148.

18. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol.* 1987 Feb 15;103(2):234-5. doi: 10.1016/s0002-9394(14)74235-7.  
PMID: 3812627.

19. Khairallah M. Are the Standardization of the Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group criteria for codifying the site of inflammation appropriate for all uveitis problems? Limitations of the SUN Working Group classification. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010 Jan;18(1):2-4. doi: 10.3109/09273940903348835. PMID: 20128640.

20. Taylor SR, Lightman SL, Sugar EA, Jaffe GJ, Freeman WR, Altaweel MM et al. The impact of macular edema on visual function in intermediate, posterior, and panuveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012 Jun;20(3):171-81. doi: 10.3109/09273948.2012.658467. Epub 2012 Apr 24. PMID: 22530874; PMCID: PMC3643807.

21. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2004 Sep;88(9):1159-62. doi: 10.1136/bjo.2003.037226. PMID: 15317708; PMCID: PMC1772296.
22. Jancevski M, Foster CS. Cataracts and uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010 Jan;21(1):10-4. doi: 10.1097/ICU.0b013e328332f575. PMID: 19829114.
23. Rauz S, Stavrou P, Murray PI. Evaluation of foldable intraocular lenses in patients with uveitis. *Ophthalmology*. 2000 May;107(5):909-19. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00056-7. PMID: 10811083.
24. Rosenbaum JT. An algorithm for the systemic evaluation of patients with uveitis: guidelines for the consultant. *Semin Arthritis Rheum*. 1990 Feb;19(4):248-57. doi: 10.1016/0049-0172(90)90004-y. PMID: 2181671.
25. Pichi F, Sarraf D, Arepalli S, Lowder CY, Cunningham ET Jr, Neri P et al. The application of optical coherence tomography angiography in uveitis and inflammatory eye diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2017 Jul; 59:178-201. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.04.005. Epub 2017 Apr 29. PMID: 28465249.
26. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22;254(5035):1178-81. doi: 10.1126/science.1957169. PMID: 1957169; PMCID: PMC4638169.

27. Podoleanu AG. Optical coherence tomography. *J Microsc.* 2012 Sep;247(3):209-19. doi: 10.1111/j.1365-2818.2012.03619.x. Epub 2012 Jun 18. PMID: 22708800; PMCID: PMC3563006.
28. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res.* 2008 Jan;27(1):45-88. doi: 10.1016/j.preteyeres.2007.07.005. Epub 2007 Aug 11. PMID: 18036865.
29. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009 May;147(5):811-5. doi: 10.1016/j.ajo.2008.12.008. Epub 2009 Feb 20. PMID: 19232559.
30. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol.* 2013 Sep-Oct;58(5):387-429. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.12.001. Epub 2013 Aug 2. PMID: 23916620.
31. HOGAN MJ, KIMURA SJ, THYGESON P. Signs and symptoms of uveitis. I. Anterior uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1959;47(5 Pt 2):155-170. doi:10.1016/s0002-9394(14)78239-x
32. Kempen JH, Ganesh SK, Sangwan VS, Rathinam SR. Interobserver agreement in grading activity and site of inflammation in eyes of patients with uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2008 Dec;146(6):813-8.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2008.06.004. Epub 2008 Aug 8. PMID: 18687418.

33. Wong IG, Nugent AK, Vargas-Martín F. The effect of biomicroscope illumination system on grading anterior chamber inflammation. *Am J Ophthalmol.* 2009 Oct;148(4):516-520.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2009.04.027. Epub 2009 Jul 9. PMID: 19541282.
34. Agrawal R, Keane PA, Singh J, Saihan Z, Kontos A, Pavesio CE. Comparative Analysis of Anterior Chamber Flare Grading between Clinicians with Different Levels of Experience and Semi-automated Laser Flare Photometry. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24(2):184-93. doi: 10.3109/09273948.2014.990042. Epub 2014 Dec 26. PMID: 25541860.
35. Ladas JG, Wheeler NC, Morhun PJ, Rimmer SO, Holland GN. Laser flare-cell photometry: methodology and clinical applications. *Surv Ophthalmol.* 2005 Jan-Feb;50(1):27-47. doi: 10.1016/j.survophthal.2004.10.004. PMID: 15621076.
36. KIMURA SJ, THYGESON P, HOGAN MJ. Signs and symptoms of uveitis. II. Classification of the posterior manifestations of uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1959 May;47(5 Pt 2):171-6. doi: 10.1016/s0002-9394(14)78240-6. PMID: 13649856.
37. Forrester JV. Uveitis: pathogenesis. *Lancet.* 1991 Dec 14;338(8781):1498-501. doi: 10.1016/0140-6736(91)92309-p. PMID: 1683927.
38. Nussenblatt RB, Whitcup SM. *Uveitis: fundamentals and clinical practice*, 4rd ed. Philadelphia: Mosby, 2010.

39. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology*. 1985 Apr;92(4):467-71. doi: 10.1016/s0161-6420(85)34001-0. PMID: 4000641.
40. Kempen JH, Van Natta ML, Altaweel MM, Dunn JP, Jabs DA, Lightman SL et al; Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group. Factors Predicting Visual Acuity Outcome in Intermediate, Posterior, and Panuveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial. *Am J Ophthalmol*. 2015 Dec;160(6):1133-1141.e9. doi: 10.1016/j.ajo.2015.09.017. Epub 2015 Sep 18. PMID: 26386159; PMCID: PMC4657141.
41. Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM et al; Ozurdex HURON Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011 May;129(5):545-53. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.339. Epub 2011 Jan 10. PMID: 21220619.
42. Hornbeak DM, Payal A, Pistilli M, Biswas J, Ganesh SK, Gupta V et al. Interobserver agreement in clinical grading of vitreous haze using alternative grading scales. *Ophthalmology*. 2014 Aug;121(8):1643-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.02.018. Epub 2014 Mar 31. PMID: 24697913; PMCID: PMC4122589.
43. Davis JL, Madow B, Cornett J, Stratton R, Hess D, Porciatti V et al. Scale for photographic grading of vitreous haze in uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2010

Nov;150(5):637-641.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2010.05.036. Epub 2010 Aug 16. PMID: 20719302; PMCID: PMC3220938.

44. Madow B, Galor A, Feuer WJ, Altaweel MM, Davis JL. Validation of a photographic vitreous haze grading technique for clinical trials in uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2011 Aug;152(2):170-176.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2011.01.058. Epub 2011 Jun 8. PMID: 21652026; PMCID: PMC4556733.

45. Passaglia CL, Arvaneh T, Greenberg E, Richards D, Madow B. Automated Method of Grading Vitreous Haze in Patients With Uveitis for Clinical Trials. *Transl Vis Sci Technol*. 2018 Mar 23;7(2):10. doi: 10.1167/tvst.7.2.10. PMID: 29600118; PMCID: PMC5868860.

46. Lardenoye CW, van Kooij B, Rothova A. Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology*. 2006 Aug;113(8):1446-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.03.027. PMID: 16877081.

47. de Smet MD, Okada AA. Cystoid macular edema in uveitis. *Dev Ophthalmol*. 2010;47:136-147. doi: 10.1159/000320077. Epub 2010 Aug 10. PMID: 20703047.

48. Coscas G, Cunha-Vaz J, Soubrane G. Macular Edema: Definition and Basic Concepts. *Dev Ophthalmol*. 2017;58:1-10. doi: 10.1159/000455264. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28351040.

49. Tomkins-Netzer O, Talat L, Bar A, Lula A, Taylor SR, Joshi L et al. Long-term clinical outcome and causes of vision loss in patients with uveitis. *Ophthalmology*. 2014 Dec;121(12):2387-92. doi: 10.1016/j.opthta.2014.07.007. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25178807.
50. Fardeau C, Champion E, Massamba N, LeHoang P. Uveitic macular edema. *Eye (Lond)*. 2016 Oct;30(10):1277-1292. doi: 10.1038/eye.2016.115. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27256304; PMCID: PMC5129852.
51. Agarwal A, Pichi F, Invernizzi A, Gupta V. Disease of the Year: Differential Diagnosis of Uveitic Macular Edema. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019; 27 (1):72-88. doi: 10.1080/09273948.2018.1523437. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30273513.
52. Cunningham ET, Zierhut M. Uveitic Macular Edema. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(7):987-990. doi: 10.1080/09273948.2018.1529466. PMID: 30339504.
53. Rothova A. Inflammatory cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007 Nov;18(6):487-92. doi: 10.1097/ICU.0b013e3282f03d2e. PMID: 18163001.
54. Ossewaarde-van Norel A, Rothova A. Imaging methods for inflammatory macular edema. *Int Ophthalmol Clin*. 2012 Fall;52(4):55-66. doi: 10.1097/IIO.0b013e318266bf14. PMID: 22954929.
55. Ossewaarde-van Norel J, Camfferman LP, Rothova A. Discrepancies between fluorescein angiography and optical coherence tomography in macular edema in

- uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2012 Aug;154(2):233-9. doi: 10.1016/j.ajo.2012.02.003. Epub 2012 Apr 27. PMID: 22541651.
56. Linsenmeier RA, Padnick-Silver L. Metabolic dependence of photoreceptors on the choroid in the normal and detached retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Sep;41(10):3117-23. PMID: 10967072.
57. Tugal-Tutkun I, Herbort CP, Khairallah M; Angiography Scoring for Uveitis Working Group (ASUWOG). Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). *Int Ophthalmol*. 2010 Oct;30(5):539-52. doi: 10.1007/s10792-008-9263-x. Epub 2008 Sep 16. PMID: 18795232.
58. Tugal-Tutkun I, Herbort CP, Khairallah M, Mantovani A. Interobserver agreement in scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010 Oct;18(5):385-9. doi: 10.3109/09273948.2010.489730. PMID: 20690883.
59. Karampelas M, Sim DA, Chu C, Carreno E, Keane PA, Zarranz-Ventura J et al. Quantitative analysis of peripheral vasculitis, ischemia, and vascular leakage in uveitis using ultra-widefield fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol*. 2015;159:1161–1168.e1. doi:10.1016/j.ajo.2015.02.009



60. Pecun PE, Petro KF, Baynes K, Ehlers JP, Lowder CY, Srivastava SK. Peripheral Findings and Retinal Vascular Leakage on Ultra-Widefield Fluorescein Angiography in Patients with Uveitis. *Ophthalmol Retina*. 2017;1(5):428-434. doi: 10.1016/j.oret.2017.01.016. Epub 2017 May 9. PMID: 31047575.
61. Onal S, Tugal-Tutkun I, Neri P, P Herbort C. Optical coherence tomography imaging in uveitis. *Int Ophthalmol*. 2014 Apr;34(2):401-35. doi: 10.1007/s10792-013-9822-7. Epub 2013 Jul 9. PMID: 23835664.
62. Invernizzi A, Cozzi M, Staurenghi G. Optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography in uveitis: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Apr;47(3):357-371. doi: 10.1111/ceo.13470. Epub 2019 Mar 3. PMID: 30719788.
63. Sharma S, Lowder CY, VasANJI A, Baynes K, Kaiser PK, Srivastava SK. Automated Analysis of Anterior Chamber Inflammation by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2015 Jul;122(7):1464-70. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.02.032. Epub 2015 Apr 4. PMID: 25846846.
64. Invernizzi A, Marchi S, Aldigeri R, Mastrofilippo V, Viscogliosi F, Soldani A et al. Objective Quantification of Anterior Chamber Inflammation: Measuring Cells and Flare by Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2017 Nov;124(11):1670-1677. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.05.013. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28625685.

65. Baghdasaryan E, Tepelus TC, Marion KM, Huang J, Huang P, Sadda SR et al. Analysis of ocular inflammation in anterior chamber-involving uveitis using swept-source anterior segment OCT. *Int Ophthalmol*. 2019 Aug;39(8):1793-1801. doi: 10.1007/s10792-018-1005-0. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30238391.
66. Lu M, Wang X, Lei L, Deng Y, Yang T, Dai Y et al. Quantitative Analysis of Anterior Chamber Inflammation Using the Novel CASIA2 Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2020 Aug;216:59-68. doi: 10.1016/j.ajo.2020.03.032. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251654.
67. Keane PA, Karampelas M, Sim DA, Sadda SR, Tufail A, Sen HN et al. Objective measurement of vitreous inflammation using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014 Sep;121(9):1706-14. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.03.006. Epub 2014 May 15. PMID: 24835759; PMCID: PMC4507470.
68. Zarranz-Ventura J, Keane PA, Sim DA, Llorens V, Tufail A, Sadda SR et al; EQUATOR Study Group. Evaluation of Objective Vitritis Grading Method Using Optical Coherence Tomography: Influence of Phakic Status and Previous Vitrectomy. *Am J Ophthalmol*. 2016 Jan;161:172-80.e1-4. doi: 10.1016/j.ajo.2015.10.009. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26476212.
69. Keane PA, Balaskas K, Sim DA, Aman K, Denniston AK, Aslam T, And For The Equator Study Group. Automated Analysis of Vitreous Inflammation Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Transl Vis Sci Technol*. 2015 Sep 16;4(5):4. doi: 10.1167/tvst.4.5.4. PMID: 26396930; PMCID: PMC4572940.

70. Denniston AK, Keane PA, Srivastava SK. Biomarkers and Surrogate Endpoints in Uveitis: The Impact of Quantitative Imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 May 1;58(6):BIO131-BIO140. doi: 10.1167/iovs.17-21788. PMID: 28655060.
71. Sreekantam S, Macdonald T, Keane PA, Sim DA, Murray PI, Denniston AK. Quantitative analysis of vitreous inflammation using optical coherence tomography in patients receiving sub-Tenon's triamcinolone acetonide for uveitic cystoid macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2017 Feb;101(2):175-179. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308008. Epub 2016 May 5. PMID: 27150826.
72. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 1995 Aug;113(8):1019-29. doi: 10.1001/archophth.1995.01100080071031. PMID: 7639652.
73. Ouyang Y, Keane PA, Sadda SR, Walsh AC. Detection of cystoid macular edema with three-dimensional optical coherence tomography versus fluorescein angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Oct;51(10):5213-8. doi: 10.1167/iovs.09-4635. Epub 2010 Mar 31. PMID: 20357195; PMCID: PMC3066608.
74. Alasil T, Keane PA, Updike JF, Dustin L, Ouyang Y, Walsh AC et al. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2010 Dec;117(12):2379-86. doi:

10.1016/j.optha.2010.03.051. Epub 2010 Jun 18. PMID: 20561684; PMCID: PMC6581779.

75. Antcliff RJ, Stanford MR, Chauhan DS, Graham EM, Spalton DJ, Shilling JS et al. Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology*. 2000 Mar;107(3):593-9. doi: 10.1016/s0161-6420(99)00087-1. PMID: 10711901.

76. Hunter RS, Skondra D, Papaliodis G, Sobrin L. Role of OCT in the diagnosis and management of macular edema from uveitis. *Semin Ophthalmol*. 2012 Sep-Nov;27(5-6):236-41. doi: 10.3109/08820538.2012.708813. PMID: 23163282.

77. Traill A, Stawell R, Hall A, Zamir E. Macular thickening in acute anterior uveitis. *Ophthalmology*. 2007 Feb;114(2):402. doi: 10.1016/j.optha.2006.07.028. PMID: 17270703.

78. Castellano CG, Stinnett SS, Mettu PS, McCallum RM, Jaffe GJ. Retinal thickening in iridocyclitis. *Am J Ophthalmol*. 2009 Sep;148(3):341-9. doi: 10.1016/j.ajo.2009.03.034. Epub 2009 May 24. PMID: 19477710.

79. Balaskas K, Ballabeni P, Guex-Crosier Y. Retinal thickening in HLA-B27-associated acute anterior uveitis: evolution with time and association with severity of inflammatory activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Sep 14;53(10):6171-7. doi: 10.1167/iovs.12-10026. PMID: 22879410.

80. Shulman S, Goldenberg D, Habet-Wilner Z, Goldstein M, Neudorfer M. Optical coherence tomography characteristics of eyes with acute anterior uveitis. *Isr Med Assoc J.* 2012 Sep;14(9):543-6. PMID: 23101416.
81. Géhl Z, Kulcsár K, Kiss HJ, Németh J, Maneschg OA, Resch MD. Retinal and choroidal thickness measurements using spectral domain optical coherence tomography in anterior and intermediate uveitis. *BMC Ophthalmol.* 2014 Aug 30;14:103. doi: 10.1186/1471-2415-14-103. PMID: 25176513; PMCID: PMC4236668.
82. Kim M, Choi SY, Park YH. Analysis of choroidal and central foveal thicknesses in acute anterior uveitis by enhanced-depth imaging optical coherence tomography. *BMC Ophthalmol.* 2017 Dec 1;17(1):225. doi: 10.1186/s12886-017-0628-7. PMID: 29191218; PMCID: PMC5709927.
83. Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E, Peponis V, Patelis A, Theodossiadis P et al. Patterns of macular edema in patients with uveitis: qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2004 May;111(5):946-53. doi: 10.1016/j.ophtla.2003.08.037. PMID: 15121373.
84. Sugar EA, Jabs DA, Altaweel MM, Lightman S, Acharya N, Vitale AT et al; Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group. Identifying a clinically meaningful threshold for change in uveitic macular edema evaluated by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2011 Dec;152(6):1044-1052.e5.

doi: 10.1016/j.ajo.2011.05.028. Epub 2011 Sep 8. PMID: 21861971; PMCID: PMC3223264.

85. Madhusudhan S, Keane PA, Denniston AK. Adjunctive use of systematic retinal thickness map analysis to monitor disease activity in punctate inner choroidopathy. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2016 Dec;6(1):9. doi: 10.1186/s12348-016-0073-4. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26965893; PMCID: PMC4786512.

86. Hu Z, Medioni GG, Hernandez M, Sadda SR. Automated segmentation of geographic atrophy in fundus autofluorescence images using supervised pixel classification. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2015 Jan;2(1):014501. doi: 10.1117/1.JMI.2.1.014501. Epub 2015 Jan 12. PMID: 26158084; PMCID: PMC4478845.

87. Schachar IH, Zahid S, Comer GM, Stem M, Schachar AG, Saxe SJ et al. Quantification of fundus autofluorescence to detect disease severity in nonexudative age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Aug;131(8):1009-15. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.4014. PMID: 23787960.

88. Ruiz-Medrano J, Flores-Moreno I, Peña-García P, Montero JA, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Macular choroidal thickness profile in a healthy population measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 May 20;55(6):3532-42. doi: 10.1167/iovs.14-13868. PMID: 24845638.

89. Potsaid B, Baumann B, Huang D, Barry S, Cable AE, Schuman JS et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment

imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express*. 2010 Sep 13;18(19):20029-48. doi: 10.1364/OE.18.020029. PMID: 20940894; PMCID: PMC3136869.

90. Chalam KV, Sambhav K. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Diseases. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016 Jan-Mar;11(1):84-92. doi: 10.4103/2008-322X.180709. PMID: 27195091; PMCID: PMC4860994.

91. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurenghi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res*. 2018 May;64:1-55. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.11.003. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29229445; PMCID: PMC6404988.

92. Tian M, Tappeiner C, Zinkernagel MS, Huf W, Wolf S, Munk MR. Evaluation of vascular changes in intermediate uveitis and retinal vasculitis using swept-source wide-field optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. 2019 Sep;103(9):1289-1295. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313078. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30538102; PMCID: PMC6709771.

93. Sawa M, Tsurimaki Y, Tsuru T, Shimizu H. New quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous in vivo. *Jpn J Ophthalmol*. 1988;32(2):132-42. PMID: 3054216.

94. Agrawal R, Keane PA, Singh J, Saihan Z, Kontos A, Pavesio CE. Comparative Analysis of Anterior Chamber Flare Grading between Clinicians with Different

- Levels of Experience and Semi-automated Laser Flare Photometry. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24(2):184-93. doi: 10.3109/09273948.2014.990042. Epub 2014 Dec 26. PMID: 25541860.
95. Konstantopoulou K, Del'Omo R, Morley AM, Karagiannis D, Bunce C, Pavesio C. A comparative study between clinical grading of anterior chamber flare and flare reading using the Kowa laser flare meter. *Int Ophthalmol.* 2015 Oct;35(5):629-33. doi: 10.1007/s10792-012-9616-3. Epub 2012 Aug 2. PMID: 22855363.
96. Bernasconi O, Papadia M, Herbort CP. Sensitivity of laser flare photometry compared to slit-lamp cell evaluation in monitoring anterior chamber inflammation in uveitis. *Int Ophthalmol.* 2010 Oct;30(5):495-500. doi: 10.1007/s10792-010-9386-8. Epub 2010 Aug 5. PMID: 20686916.
97. Tugal-Tutkun I, Herbort CP. Laser flare photometry: a noninvasive, objective, and quantitative method to measure intraocular inflammation. *Int Ophthalmol.* 2010 Oct;30(5):453-64. doi: 10.1007/s10792-009-9310-2. Epub 2009 May 9. PMID: 19430730.
98. Yeo TH, Ilangoan S, Keane PA, Pavesio C, Agrawal R. Discrepancies in assessing anterior chamber activity among uveitis specialists. *Jpn J Ophthalmol.* 2016 May;60(3):206-11. doi: 10.1007/s10384-016-0438-0. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27020454.



99. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996 Dec;49(12):1373-9. doi: 10.1016/s0895-4356(96)00236-3. PMID: 8970487.
100. Elliott DB. The good (logMAR), the bad (Snellen) and the ugly (BCVA, number of letters read) of visual acuity measurement. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2016;36(4):355-358. doi:10.1111/opo.12310
101. Sparrow JM, Taylor H, Qureshi K, Smith R, Birnie K, Johnston RL; UK EPR user group. The Cataract National Dataset electronic multi-centre audit of 55,567 operations: risk indicators for monocular visual acuity outcomes. *Eye (Lond).* 2012 Jun;26(6):821-6. doi: 10.1038/eye.2012.51. Epub 2012 Mar 23. PMID: 22441022; PMCID: PMC3376295.
102. Holland GN, Buhles WC Jr, Mastre B, Kaplan HJ. A controlled retrospective study of ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinopathy. Use of a standardized system for the assessment of disease outcome. UCLA CMV Retinopathy. Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1989 Dec;107(12):1759-66. doi: 10.1001/archophth.1989.01070020841024. PMID: 2556989.
103. Cunningham ET Jr, Hubbard LD, Danis RP, Holland GN. Proportionate topographic areas of retinal zones 1, 2, and 3 for use in describing infectious retinitis. *Arch Ophthalmol.* 2011 Nov;129(11):1507-8. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.331. PMID: 22084232; PMCID: PMC6942691.

104. Li Y, Lowder C, Zhang X, Huang D. Anterior chamber cell grading by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jan 9;54(1):258-65. doi: 10.1167/iovs.12-10477. PMID: 23249705; PMCID: PMC3544530.
105. Terheyden JH, Ometto G, Montesano G, Wintergerst MWM, Langner M, Liu X et al. Automated quantification of posterior vitreous inflammation: optical coherence tomography scan number requirements. *Sci Rep*. 2021 Feb 8;11(1):3271. doi: 10.1038/s41598-021-82786-0. PMID: 33558619; PMCID: PMC7870671.
106. Agrawal RV, Murthy S, Sangwan V, Biswas J. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2010 Jan-Feb;58(1):11-9. doi: 10.4103/0301-4738.58468. PMID: 20029142; PMCID: PMC2841369
107. Agarwal A, Ashokkumar D, Jacob S, Agarwal A, Saravanan Y. High-speed optical coherence tomography for imaging anterior chamber inflammatory reaction in uveitis: clinical correlation and grading. *Am J Ophthalmol*. 2009 Mar;147(3):413-416.e3. doi: 10.1016/j.ajo.2008.09.024. Epub 2008 Dec 3. PMID: 19054493.
108. Igbre AO, Rico MC, Garg SJ. High-speed optical coherence tomography as a reliable adjuvant tool to grade ocular anterior chamber inflammation. *Retina*. 2014 Mar;34(3):504-8. doi: 10.1097/IAE.0b013e31829f73bd. PMID: 23945636.
109. Edmond M, Yuan A, Bell BA, Sharma A, DiCicco RM, Tucker et al. The Feasibility of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Grading of Anterior Chamber Inflammation in a Rabbit Model of Anterior Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis*

Sci. 2016 Jul 1;57(9):OCT184-8. doi: 10.1167/iovs.15-18883. PMID: 27409471; PMCID: PMC4968924.

110. Barbosa J, Syeda S, Rodriguez-Torres Y, Le K, Lin X. Quantifying vitreous inflammation in uveitis: an optical coherence tomography prospective study. *Can J Ophthalmol.* 2020 Oct;55(5):352-358. doi: 10.1016/j.jcjo.2020.04.003. Epub 2020 May 18. PMID: 32439194.
111. Saito M, Barbazetto IA, Spaide RF. Intravitreal cellular infiltrate imaged as punctate spots by spectral-domain optical coherence tomography in eyes with posterior segment inflammatory disease. *Retina.* 2013 Mar;33(3):559-65. doi: 10.1097/IAE.0b013e31826710ea. PMID: 23042101.
112. Knickelbein JE, Tucker W, Kodati S, Akanda M, Sen HN. Non-invasive method of monitoring retinal vasculitis in patients with birdshot chorioretinopathy using optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2018 Jun;102(6):815-820. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309837. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28844053.
113. Thomas AS, Hatfeg AL, Stinnett SS, Keenan RT, Jaffe GJ. PERIVASCULAR THICKENING ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AS A MARKER OF INFLAMMATION IN BIRDSHOT RETINOCHOROITIS. *Retina.* 2019 May;39(5):956-963. doi: 10.1097/IAE.0000000000002038. PMID: 29543632.

114. Asrani S, Moore DB, Jaffe GJ. Paradoxical changes of retinal nerve fiber layer thickness in uveitic glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Jul;132(7):877-80. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.954. PMID: 24852038
115. Moore DB, Jaffe GJ, Asrani S. Retinal nerve fiber layer thickness measurements: uveitis, a major confounding factor. *Ophthalmology.* 2015 Mar;122(3):511-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.09.008. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25439601.
116. Philipponnet A, Vardanian C, Malcles A, Pochat C, Sallit R, Kodjikian L. Detection of mild papilloedema in posterior uveitis using spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2017 Apr;101(4):401-405. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309155. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27872047.
117. Cho H, Pillai P, Nicholson L, Sobrin L. Inflammatory Papillitis in Uveitis: Response to Treatment and Use of Optic Nerve Optical Coherence Tomography for Monitoring. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24(2):194-206. doi: 10.3109/09273948.2014.991041. Epub 2014 Dec 30. PMID: 25549180.
118. Lee MW, Lee TH, Won YK, Shin YI, Kim JY. Characteristics of retinal layer thickness in acute anterior uveitis: an optical coherence tomography study. *Acta Ophthalmol.* 2020 Feb;98(1):e50-e55. doi: 10.1111/aos.14221. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31545561.

119. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Oyamada H, Sekiryu T, Fujiwara T et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina*. 2011 Mar;31(3):510-7. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181eef053. PMID: 20948460.
120. Fong AH, Li KK, Wong D. Choroidal evaluation using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina*. 2011 Mar;31(3):502-9. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182083beb. PMID: 21336069.
121. Nakai K, Gomi F, Ikuno Y, Yasuno Y, Nouchi T, Ohguro N et al. Choroidal observations in Vogt-Koyanagi-Harada disease using high-penetration optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Jul;250(7):1089-95. doi: 10.1007/s00417-011-1910-7. Epub 2012 Jan 13. PMID: 22240936.
122. Agrawal R, Li LK, Nakhate V, Khandelwal N, Mahendradas P. Choroidal Vascularity Index in Vogt-Koyanagi-Harada Disease: An EDI-OCT Derived Tool for Monitoring Disease Progression. *Transl Vis Sci Technol*. 2016 Jul 25;5(4):7. doi: 10.1167/tvst.5.4.7. PMID: 27525196; PMCID: PMC4970799.
123. Dastiridou AI, Bousquet E, Kuehlewein L, Tepelus T, Monnet D, Salah S et al. Choroidal Imaging with Swept-Source Optical Coherence Tomography in Patients with Birdshot Chorioretinopathy: Choroidal Reflectivity and Thickness. *Ophthalmology*. 2017 Aug;124(8):1186-1195. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.047. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28456419.

124. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Apr;51(4):2173-6. doi: 10.1167/iovs.09-4383. Epub 2009 Nov 5. PMID: 19892874.
125. Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Oct 31;52(11):8438-41. doi: 10.1167/iovs.11-8108. PMID: 21917938.
126. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Jan 25;53(1):261-6. doi: 10.1167/iovs.11-8782. PMID: 22167095.
127. Chhablani J, Rao PS, Venkata A, Rao HL, Rao BS, Kumar U et al. Choroidal thickness profile in healthy Indian subjects. *Indian J Ophthalmol.* 2014 Nov;62(11):1060-1063. doi: 10.4103/0301-4738.146711. PMID: 25494246; PMCID: PMC4290194.
128. Gupta P, Jing T, Marziliano P, Cheung CY, Baskaran M, Lamoureux EL et al. Distribution and determinants of choroidal thickness and volume using automated segmentation software in a population-based study. *Am J Ophthalmol.* 2015 Feb;159(2):293-301.e3. doi: 10.1016/j.ajo.2014.10.034. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25447120.

129. Singh SR, Vupparaboina KK, Goud A, Dansingani KK, Chhablani J. Choroidal imaging biomarkers. *Surv Ophthalmol.* 2019 May-Jun;64(3):312-333. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.11.002. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30496750.
130. Invernizzi A, Agarwal A, Cozzi M, Viola F, Nguyen QD, Staurenghi G. ENHANCED DEPTH IMAGING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY FEATURES IN AREAS OF CHORIOCAPILLARIS HYPOPERFUSION. *Retina.* 2016 Oct;36(10):2013-21. doi: 10.1097/IAE.0000000000001031. PMID: 27078798.
131. Kim M, Kim H, Kwon HJ, Kim SS, Koh HJ, Lee SC. Choroidal thickness in Behcet's uveitis: an enhanced depth imaging-optical coherence tomography and its association with angiographic changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Sep 5;54(9):6033-9. doi: 10.1167/iovs.13-12231. PMID: 23900605.
132. Ishikawa S, Taguchi M, Muraoka T, Sakurai Y, Kanda T, Takeuchi M. Changes in subfoveal choroidal thickness associated with uveitis activity in patients with Behçet's disease. *Br J Ophthalmol.* 2014 Nov;98(11):1508-13. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305333. Epub 2014 Jun 17. PMID: 24939422.
133. Aoyagi R, Hayashi T, Masai A, Mitooka K, Gekka T, Kozaki K et al. Subfoveal choroidal thickness in multiple evanescent white dot syndrome. *Clin Exp Optom.* 2012 Mar;95(2):212-7. doi: 10.1111/j.1444-0938.2011.00668.x. Epub 2011 Oct 24. PMID: 22023216.

134. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol.* 1996 Apr;80(4):332-6. doi: 10.1136/bjo.80.4.332. PMID: 8703885; PMCID: PMC505460.





## **10. ANEXO**

Índice de actividad objetivo para uveítis basado en SS-OCT. Anexo.

## 10. ANEXO. Artículo publicado

## Swept-source optical coherence tomography objective composite activity score for uveitis

Victor Llorenç,<sup>1,2</sup> Alba R. Serrano,<sup>1</sup> Marina Mesquida,<sup>2</sup> Phoebe Lin,<sup>3</sup> Cristina Esquinas,<sup>4</sup> Maite Sainz-de-la-Maza,<sup>1,2</sup> Christina Metea,<sup>3</sup> Anna Bosch,<sup>5</sup> Maria Calvo,<sup>5</sup> Ariel Balter,<sup>3</sup> Yukiko Nakamura,<sup>3</sup> Blanca Molins,<sup>2</sup> Carmen Alba,<sup>1</sup> Eric Suhler<sup>3</sup> and Alfredo Adán<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clínic Institute of Ophthalmology (ICOF), Clínic Hospital of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Biomedical Research Institute August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Clínic Hospital of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Casey Eye Institute, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA

<sup>4</sup>Vall d'Hebron Research Institute, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>5</sup>Advanced Optical Microscopy Unit, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain

### ABSTRACT.

**Purpose:** To develop an objective intraocular inflammation composite score.

**Methods:** Cross-sectional study. Non-invasive image acquisition and processing were conducted from April 2017 to April 2019. Inflammation-grade stratified eyes from patients with active, inactive uveitis and healthy controls were recruited. After clinical assessment, four anterior and posterior segment image acquisition protocols per eye, using swept-source optical coherence tomography (SS-OCT), were performed at inclusion. Eight imaging biomarkers in three domains: anterior, intermediate and posterior were studied. They were ranked and selected by discriminatory power and correlation with clinical scores. A final SS-OCT-derived composite uveitis activity score (SS-UAS) was developed through multiple linear regression.

**Results:** We studied 224 eyes with uveitis (165 active and 59 inactive) from 165 patients (mean age 46.6 SD 15.5 years; 55.3% women) and 38 eyes from 19 healthy controls (mean age 43.6 SD 17.1; 47% women). The selected SS-OCT-derived biomarkers to build the final score were anterior chamber hyper-reflective dots (anterior), high-definition relative vitreous intensity (intermediate) and the averaged thickened retinal index (posterior). Swept-source (SS)-UAS was highly discriminant between active and inactive, and between active and healthy eyes (means 2.06 SD 1.86, 0.93 SD 0.44, and 0.96 SD 0.38, respectively, both  $p < .001$ , Mann-Whitney  $U$ ). Construct validity (Cronbach's alpha = 0.7), internal consistency, criterion validity and reliability (concordance correlation coefficient intra-rater = 0.99, 95% CI: 0.98–0.99; inter-rater = 0.98, 95% CI: 0.96–0.99) were favourable.

**Conclusions:** Global intraocular inflammation can potentially be staged and scored objectively, continuously, consistently and in a valid manner through the combined processing of SS-OCT scans.

**Key words:** grading – imaging – intraocular inflammation – optical coherence tomography – score – staging – swept-source – thickness map – uveitis

The authors thank Dr. Cesar Ffarc, M.D. (AbbVie Inc) for the methodological assistance. The authors thank Ms. Ana Montañell Opt. and Mr. Jesus Gaxoon Opt. for their intense and accurate work in this project.

Acta Ophthalmol.

© 2021 Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation. Published by John Wiley & Sons Ltd

doi: 10.1111/aos.14739

### Introduction

Uveitis refers to conditions that produce intraocular inflammation. Many infectious agents, immune-mediated diseases, trauma and toxic agents may be the causes of uveitis (Nussenblatt 1990). Despite being individually rare, collectively, uveitis remains a prominent cause of blindness worldwide (Rothova et al. 1996; Durrani et al. 2004).

Research progress in uveitis is mainly limited by patients' selection, low recruitment rates and subjective, non-continuous and poorly discriminant outcome measures (Denniston et al. 2017). It has been a major concern in clinical trials assessing effectiveness, but also in other study designs. In fact, multiple or composite primary outcome measures have been used as primary end-points in more than half of conducted clinical trials in uveitis (Denniston et al. 2015). Even though they are not recommended by the Food and Drug Administration (FDA), combined outcome measures seem inescapable to detect significant effects in a relatively short follow-up. This is partially due to limitations in individual end-points currently accepted by the healthcare regulatory agencies (FDA, fda.gov; Denniston et al. 2015).

The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) working group recommendations became a milestone

in the uveitis' field (Jabs et al. 2005). The International Uveitis Study Group (IUSG) (Bloch-Michel & Nussenblatt 1987) anatomical classification of uveitis was modified by the SUN, from four (anterior, intermediate, posterior and panuveitis) to five categories, to include a new 'anterior and intermediate' category. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) also established a modified IUSG 6-steps biomicroscopic scale for anterior chamber cell grading (ACC), and an almost untouched National Eye Institute (NEI) (Nussenblatt et al. 1985) 6-step vitreous haze scale (VH) based on standard fundus photographs. All SUN expert panel recommendations have been accepted by the scientific and practitioner community worldwide.

However, several concerns to the SUN guidelines arise from clinical investigators. First, the overlapping anatomical category, anterior and intermediate uveitis, can be confusing depending on if there is predominant anterior or intermediate inflammation, showing a moderate and site-dependent interobserver agreement (Kempen et al. 2008). Other overlapping forms, such as posterior and intermediate uveitis, have been also reported (Khairallah 2010). Moreover, SUN inflammation grading scales ACC and VH are limited by their reliability, ordinal shifts and poor discrimination in the higher and lower grades, respectively (Kempen et al. 2008). An alternative scale of VH with 9 steps was proposed (Davis et al. 2010). While also reliable (Madow et al. 2011; Hornbeak et al. 2014), it shared some limitations with the NEI scale.

Optical coherence tomography (OCT) technology has improved in the last decade to allow better imaging resolution in different structures of the eye, such as the anterior chamber, vitreous cavity and posterior pole. Swept-Source OCT (SS-OCT) devices improved imaging speed and enhanced laser penetration into the deeper ocular tissues, using a longer wavelength light source with higher resolution at different depths (Potsaid et al. 2010). In this regard, some authors searched for OCT-based biomarkers of inflammation in the anterior chamber (Agarwal et al. 2009), vitreous cavity (Keane et al. 2014) and posterior pole (Knickelbein et al. 2018; Thomas et al. 2019), which could be quantified objectively

and on a continuous scale. However, validity of these OCT-based scales has not been studied to date.

In the current work, we aimed to proof the concept of building a composite activity score for all subtypes of uveitis, based on the selection of objective, quantitative and continuous scale biomarkers acquired through SS-OCT. Internal consistency, construct validity and reliability of the new score were also addressed in this work.

## Materials & Methods

We conducted a single-centre, proof of concept, cross-sectional study with non-invasive ocular imaging. Eyes from patients and healthy controls were consecutively enrolled in a tertiary referral uveitis centre in Spain, from April 2017 to April 2019. The study was approved by the Institutional Review Board/Ethics Committee (HCB/2017/0663), in accordance with the Declaration of Helsinki.

### Inclusion and exclusion criteria

Eyes from adults with active or inactive endogenous uveitis, best-corrected visual acuity (BCVA) between 20/400 and 20/20 (except for VH grades 3+ and 4+ in which any BCVA was accepted), intraocular pressure (IOP) between 5 and 30 mmHg, and written informed consent, were eligible. Eyes with medical history of any ocular intervention in the past 3 months, any concurrent intraocular disease, melanic or haematic intraocular particles, spherical equivalent (SE)  $\geq \pm 6.0$  Diopters, and eyes with conditions that would interfere with good-quality image acquisition (i.e. central corneal scars, brunescant cataract) or non-assessable scans in more than one domain, were excluded. Both eyes from one patient/control could be included.

### Screening and clinical assessment

Clinical examinations included BCVA and anterior segment biomicroscopy with ACC grading (SUN scale) (Jabs et al. 2005). Best-corrected visual acuity (BCVA) was converted to the logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) for analysis. Best-corrected visual acuity (BCVA) under 20/400 was converted as described previously (Sparrow et al.

2012). Vitreous haze (VH) grading (NEI scale) (Nussenblatt et al. 1985) and chorioretinal examination were performed after dilation. A widely accepted non-invasive clinical score for inflammatory chorioretinal lesions does not exist; therefore, we clinically scored active chorioretinal lesions with a modified University of California in Los Angeles cytomegalovirus retinopathy study group scale, or Clinical Chorioretinal Score (CRS) (Holland et al. 1989; Cunningham et al. 2011). Clinical overall intraocular inflammation assessment was recorded on a visual analogue scale (VAS-10), from 0 to 10 cm, as used elsewhere (Pato et al. 2017). The average VAS-10 score between two experts (A.A. and M.S.) was set as the standard for classification of inactive (VAS-10 = 0) and active (VAS-10 > 0) uveitis. Visual analogue scale (VAS)-10 was also used to rank and select studied biomarkers, as well as to construct and validate the final composite score [SS-uveitis activity score (UAS)].

### Study visit, SS-OCT acquisition protocols and image processing

Four acquisition protocols per eye were performed by two masked technicians. Swept-source (SS)-OCT (DRI OCT Triton, SS-OCT, Topcon Medical Systems, Inc., Tokyo, Japan) protocols included the following: anterior segment 12 radial scans; posterior segment 12 radial scans, single high-definition (HD) retinal scan; and *en face* thickness map of all-retina. Twenty-six images per eye were extracted in .tiff, anonymized and transferred for image processing (A.B.† and M.C.). Processing algorithms were developed and calibrated previously using IMAGEJ software (National Institutes of Health, Bethesda, MD, version 1.8.0\_112, USA). Macros were designed to segment regions of interest and calculate all items. Three domains were set as per SS-OCT acquisition strategies: anterior domain (anterior chamber), intermediate domain (vitreous) and posterior domain (chorioretinal tissue contained in a 9 × 9 mm frame). In the anterior domain, two activity biomarkers were analysed: the relative intensity of the anterior chamber/air (SS-ACI) in arbitrary units, corresponding to the ratio between averaged intensity or background reflectance values in the



aqueous and air spaces, and the number of hyper-reflective dots in the anterior chamber (SS-ACC) per mm<sup>2</sup>. In the intermediate domain, three biomarkers were assessed: the averaged relative intensity of the vitreous (SS-VI) in arbitrary units, resulting from the ratio between the intensity or background reflectance values of the vitreous compartment and the retinal pigment epithelium, the HD-single scan relative VI (SS-HD-VI) and the HD-single scan number of hyper-reflective dots in the vitreous (SS-HD-VC) per mm<sup>2</sup>. Two acquisition protocols were used to examine three biomarkers in the posterior domain: central macular thickness (SS-CMT), central choroidal thickness (SS-CCT) and the mean amount of red in red, green, blue units per area in pixels, as an approximation to the averaged thickened retinal index from the thickness map (SS-ATR; see Appendix S1).

SS-OCT-derived biomarkers were selected based on the following ranking order: domain pertinence; discriminatory power; correlation with VAS-10; correlation with its clinical counterpart; and frequency of assessable eyes.

#### Statistical analysis

No formal calculation of sample size was carried out; eyes were included consecutively to reach a prefixed stratification plan, which included at least: 10 eyes in each ACC (SUN) step (0+ to 4+), 10 eyes in grades 0+ to 1+ in VH (NEI), five eyes in grades 2+ to 4+ in VH (NEI), 10 eyes with CMT  $\geq 300$   $\mu$ m and 10 eyes with CMT  $< 300$   $\mu$ m, 10 eyes with active and 10 with inactive posterior chorioretinal lesions. Criterion validity of VAS-10 was assessed through its concurrent validity as a surrogate of BCVA. Correlations between VAS-10 and clinically validated scores (ACC and VH scales) were used to evaluate its content validity.

Normality of distribution was analysed through the D'Agostino and Pearson normality test. Kruskal-Wallis and chi-square or Fisher's tests were used for quantitative and qualitative variables, respectively, to compare healthy, inactive and active groups. Unpaired Student's or Welch's *t* test, depending on variance, or Mann-Whitney *U*-test, depending on normality, were used to compare SS-OCT items between groups. Spearman's

correlation coefficient was used for correlations between variables.

To calculate the final SS-UAS score, a multiple linear regression model was applied. It included the selected SS-OCT biomarkers, as explanatory independent variables, to explain the overall intraocular inflammation represented by the VAS-10 score, as a dependent response variable. Construct validity was assessed by a correlation matrix of the new SS-UAS and clinical items. The internal consistency was tested by a correlation matrix between SS-UAS and each SS-OCT selected biomarker, and Cronbach's alpha coefficient. Lin's concordance correlation coefficient and Bland-Altman plots were used to study reliability. An ANCOVA model was used to look for the potential influence of clinical variables over the final SS-UAS.

Statistical analysis was performed in bilateral formulation with a type I error risk of 5%. A statistically significant difference was considered when  $p < 0.05$ .

## Results

Two hundred and seventy-four eyes from 194 Caucasian subjects were enrolled. Among them, 234 eyes corresponded to 174 uveitis patients and 40 eyes to 20 healthy controls. Ten eyes from nine patients were excluded for analysis: three eyes with fundus abnormalities unrelated to inflammation, five eyes with non-assessable scans in more than one domain and two eyes diagnosed later as masquerade syndromes. Two eyes from one healthy control were also excluded due to unexpected chorioretinal scars. Finally, 224 eyes with uveitis (mean years old 46.63 SD 15.56, 55.4% females) and 38 eyes from healthy controls (mean years old 43.6 SD 17.1, 47% females) were included for analysis. Fifty-nine eyes were graded VAS-10 = 0 (inactive uveitis), and 165 eyes were VAS-10 > 0 (active uveitis). Among active eyes, 26 (16%) suffered from white dot syndromes, 13 (8%) spondyloarthropathies and 62 (38%) resulted unclassifiable, whereas there were 13 (22%), 11 (19%) and eight (14%) for those aetiological subgroups among inactive eyes (Table 1).

#### Criterion validity of VAS-10

Concurrent validity evidence by correlation between VAS-10 and BCVA was

0.42, 95% CI: 0.30–0.52;  $p < .$ , Spearman. Visual analogue scale (VAS)-10 correlated with ACC (SUN) score (0.61, 95% CI: 0.52–0.68;  $p < .$ ), VH (NEI) score (0.68, 95% CI: 0.60–0.74;  $p < .$ ) and CRS ( $r = 0.48$ , 95% CI: 0.36–0.57,  $p < .$ ). Strong criterion validity for VAS-10 was found.

#### Selection of the SS-OCT-derived biomarkers to build the all-in composite score

In the anterior domain, SS-ACC showed a significant discriminatory power, as well as significant strong to moderate correlations with ACC (SUN) and VAS-10 clinical scores. Median (min.–max.) SS-ACC index for corresponding ACC (SUN) grades was: 0+ = 0.11 (0.04–0.18), 0.5+ = 0.39 (0.16–0.54), 1+ = 0.43 (0.33–0.77), 2+ = 0.80 (0.39–1.5), 3+ = 1.06 (0.53–1.75) and 4+ = 4.79 (1.96–16.3). In the intermediate domain, both SS-VI and SS-HD-VI showed equally significant discriminative power and good correlations with clinical counterparts, and thus, SS-HD-VI was selected due to its better feasibility. Median (min.–max.) SS-HD-VI index for the corresponding VH (NEI) grades was as follows: 0+ = 0.15 (0.15–0.17), 0.5+ = 0.16 (0.15–0.18), 1+ = 0.18 (0.16–0.22), 2+ = 0.22 (0.18–0.25), 3+ = 0.29 (0.21–0.37) and 4+ = 0.61 (0.47–0.74). In the posterior domain, SS-ATR and SS-CMT showed good discriminatory power and correlation with VAS-10, although their correlation with clinical CRS was non-significant when analysing uveitis all together. There was a significant positive correlation between SS-ATR and CRS when posterior uveitis (0.51, 95% CI: 0.28–0.68;  $p < .$ ) was analysed separately. A significant redundancy was found between SS-ATR and SS-CMT (0.57, 95% CI: 0.48–0.66;  $p < .$ ). Swept-source (SS)-ATR was selected as the most clinically pertinent biomarker since it enabled to measure not only macular but also other thickened fundus structures at the same time. To acquire the selected images, <10 min per eye were required. Other SS-OCT-derived activity biomarkers were discarded for the final composite score (Figs 1 and 2, Table 2).

#### Building the swept-source optical coherence tomography composite uveitis activity score

Equation to calculate the final composite score of inflammation was as follows: SS-UAS =  $-2.486 + (0.175 \times \text{SS-ACC})$

Table 1. Baseline clinical features of healthy controls, inactive and active uveitis.

	Healthy controls	Inactive uveitis (VAS-10 = 0)	Active uveitis (VAS-10 > 0)	p
Patients, n	19	41	134	–
Eyes, n	38	59	165	–
ACC (SUN) grades, n				
0+	38	59	46	–
0.5+	–	–	38	–
1+	–	–	29	–
2+	–	–	22	–
3+	–	–	15	–
4+	–	–	15	–
VH (NEI) grades, n				
0+	38	59	73	–
0.5+	–	–	56	–
1+	–	–	13	–
2+	–	–	10	–
3+	–	–	7	–
4+	–	–	6	–
CMT $\geq 300$ $\mu\text{m}$ , n (%)	0 (0)	2 (3)	42 (27)	<0.001
CCT $\geq 350$ $\mu\text{m}$ , n (%)	4 (11)	12 (20)	49 (31)	0.031
Active CR lesions, n (%)	0 (0)	0 (0)	56 (35)	<0.001
Age, years, mean (SD)	43.6 (17.1)	44.06 (12.9)	47.55 (16.3)	0.189
Sex, females, n (%)	18 (47)	37 (63)	87 (53)	0.275
BCVA (LogMAR), mean (SD)	0.01 (0.0)	0.16 (0.2)	0.34 (0.5)	<0.001
IOP, mmHg, mean (SD)	15.1 (2.2)	14.4 (3.2)	14.8 (4.3)	0.718
SE, Diopters, mean (SD)	-1.1 (1.5)	-0.6 (0.9)	-0.6 (2.0)	0.311
Pachymetry, $\mu\text{m}$ , mean (SD)	546.1 (51.8)	525.7 (35.3)	530.8 (58.7)	0.009
Pseudophakia, n (%)	11 (29)	10 (17)	24 (15)	0.105
Vitrectomized, n (%)	0 (0)	5 (8)	6 (4)	0.184
Anatomical type, n (%)				
Anterior	–	17 (29)	75 (45)	0.038
Intermediate	–	12 (20)	18 (11)	0.109
Anterior and intermediate	–	2 (3)	16 (10)	0.211
Posterior	–	21 (36)	38 (23)	0.088
Panuveitis	–	7 (12)	18 (11)	0.967
Aetiological type, n (%)				
Non-infectious	–	52 (88)	140 (85)	0.687
Infectious	–	7 (12)	25 (15)	0.687
Granulomatous, n (%)	–	2 (3)	7 (4)	0.920

ACC (SUN) = anterior chamber cells scale of the Standardization of Uveitis Nomenclature working group, BCVA = best-corrected visual acuity, CCT = central choroidal thickness, CMT = central macular thickness, CR = chorioretinal (including vascular), IOP = intraocular pressure, SE = spherical equivalent, VAS-10 = visual analogue scale 10 cm, VH (NEI) = vitreous haze scale of the National Eye Institute.

+ (16.470  $\times$  SS-HD-VI) + (1.225  $\times$  SS-ATR), with excellent goodness of fit ( $R^2 = 100\%$ ). Swept-source (SS)-UAS ranged from 0.03 (inactive) to 12.67 (the most active eye). Swept-source (SS)-UAS showed good discriminant power between groups; mean (SD) in active eyes was 2.06 (1.86) versus inactive 0.93 (0.44),  $p =$  (Mann-Whitney  $U$ ), and versus healthy 0.96 (0.38),  $p =$  (Table 2).

#### Internal consistency and construct validity of SS-UAS

Swept-source (SS)-UAS showed a statistically significant fair to excellent correlations with all SS-OCT selected biomarkers. Cronbach's alpha for the

new SS-UAS was 0.69. Convergent validity by correlations between SS-UAS and conventionally validated (ACC and VH) and non-validated (CRS, VAS-10) clinical scales found a statistically significant fair to good correlations with all of them. Criterion validity was assessed through correlation between SS-UAS and BCVA. As expected, it was significant but fair, since BCVA do not depend on the current degree of inflammation only (Fig. 3).

#### VAS-10 and SS-UAS in different anatomical active uveitis subsets

The median (IQR) VAS-10 score in anterior, intermediate, anterior and

intermediate, posterior and panuveitis was 1.50 (1.50), 2.0 (1.50), 2.75 (1.75), 2.25 (2.00) and 6.00 (4.00), respectively, whereas the corresponding SS-UAS for those anatomical subgroups was 1.41 (1.12), 2.01 (1.11), 1.85 (1.27), 1.36 (1.14) and 2.92 (2.41), respectively. A significant difference between VAS-10 and SS-UAS was found in the posterior uveitis subgroup only ( $p = 0.001$ , Mann-Whitney  $U$ ).

#### SS-UAS intra- and inter-rater reliability

We selected 33 eyes, eight eyes with VAS-10 = 0 and 25 eyes with VAS-10 > 0. In the latter, median (IQR) VAS-10 was 2.5 (1.25). In active eyes, at least two eyes of each ACC (SUN) and VH (NEI) grade were selected. The SS-UAS intra- and inter-rater reliability was substantial in both: 0.99, 95% CI: 0.98–0.99 and 0.98, 95% CI: 0.97–0.99, respectively. Bland-Altman plots showed higher intra- and inter-rater differences when values of the SS-UAS > 5.00 (Fig. 4).

#### Demographic and clinical features as confounders in SS-UAS

Laterality, sex, age, lens status (phakia or pseudophakia), vitreous status (previously vitrectomized or not), intraocular pressure, pachymetry and spherical equivalent accounted for 11% of the variability of SS-UAS ( $R^2 = 0.108$ ) all together. None of the covariates were significantly influencing the value of the SS-UAS.

## Discussion

In the current work, we analysed the combination of several objective imaging activity biomarkers in uveitis. The new all-in composite score was found to be potentially reliable, feasible and valid enough to measure all anatomical subsets of intraocular inflammation in adults.

In the anterior domain, we reproduced previously described biomarkers assessed with time domain (Li et al. 2013), spectral domain (Agarwal et al. 2009; Sharma et al. 2015) or SS-OCTs (Invernizzi et al. 2017; Baghdasaryan et al. 2019). Manual and automated segmentation seemed equivalent in previous reports, though, automated algorithms can be easily developed, enhancing reliability (Agarwal et al.



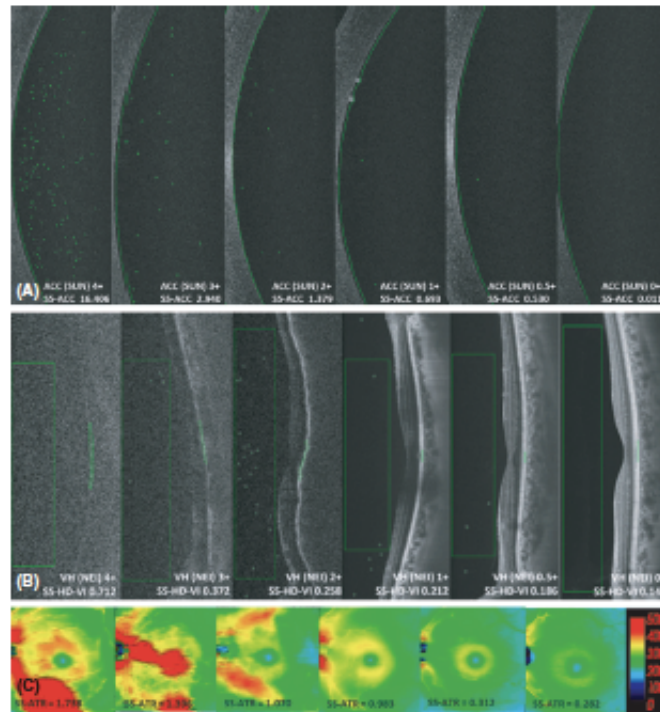


Fig. 1. Examples of processed swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) scans for selected biomarkers. (A) Anterior, (B) intermediate and (C) posterior domains, and their values for each clinical counterpart grade. (A) ACC (SUN) = anterior chamber number of cells clinically determined in the Standardization of Uveitis Nomenclature scale, SS-ACC, number of hyper-reflective dots in the anterior chamber by automated segmentation of scans; (B) VH (NEI) = vitreous haze grades clinically determined in the National Eye Institute scale, SS-HD-VI = high definition relative intensity of the vitreous/RPE, semiautomatically determined by Swept-Source OCT scans; (C) SS-ATR = averaged thickened retinal index, semiautomated determination in more to less inflamed (left to right) posterior pole thickness maps.

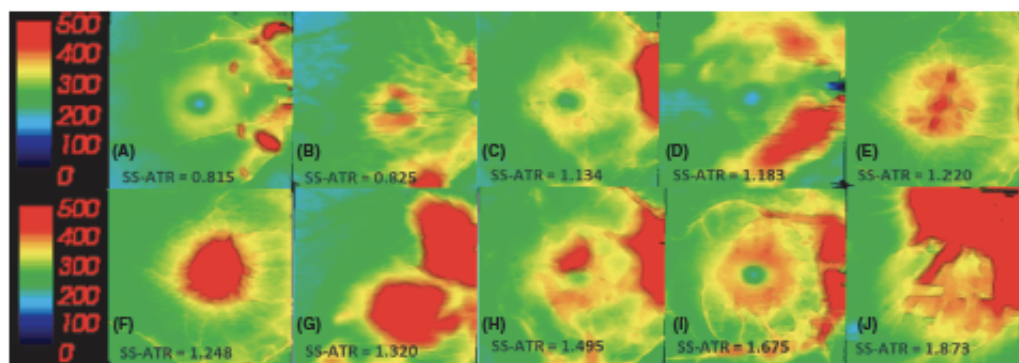


Fig. 2. Patterns of thickened retina observed in  $9 \times 9$  processed thickness maps in eyes with active uveitis. The swept-source averaged thickened retinal (SS-ATR) index as an approximation from the average of red colour in red, green, blue units per area in pixels is displayed for each map. (A) multifocal choroiditis; (B) focal choroiditis with perifoveal thickening; (C) papillary and peripapillary swelling and perifoveal thickening in intermediate uveitis; (D) diffuse perivenous thickening in idiopathic retinal vasculitis; (E) macular oedema and peripapillary thickening in acute anterior uveitis; (F) macular oedema in intermediate uveitis; (G) stromal choroiditis, sympathetic ophthalmia, thickened retina due to subretinal fluid accumulation; (H) focal retinitis, papillary and peripapillary swelling in acute toxoplasmosis; (I) optic disc swelling, perivenular and perifoveal thickening in birdshot chorioretinopathy; (J) severe retinal thickening in acute toxoplasmic neuroretinitis.



**Table 2.** Swept-source optical coherence tomography-derived biomarkers to build a composite activity score for uveitis.

Anterior domain biomarkers	Healthy	Inactive	Active	p* (Active-healthy)	p† (Active-inactive)	VAS-10 r (95% CI); p‡	ACC (SUN) r (95% CI); p‡
SS-ACC, n (%)‡	39 (100)	59 (100)	165 (100)			224 (100)	224 (100)
Mean (SD)	0.01 (0.02)	0.12 (0.10)	1.69 (3.43)	<0.001	<0.001	0.44 (0.32 to 0.54); <0.001	0.82 (0.77 to 0.86); <0.001
SS-ACI, n (%)‡	39 (100)	59 (100)	165 (100)			224 (100)	224 (100)
Mean (SD)	1.26 (0.09)	1.28 (0.03)	1.29 (0.03)	0.602	0.014	0.17 (0.03 to 0.26); 0.010	0.08 (-0.04 to 0.22); 0.181
<b>Intermediate domain biomarkers</b>							<b>VH (NEI) r (95% CI); p‡</b>
SS-HD-VI, n (%)‡	39 (100)	59 (100)	165 (100)			224 (100)	224 (100)
Mean (SD)	0.17 (0.02)	0.16 (0.02)	0.23 (0.14)	<0.001	<0.001	0.53 (0.43 to 0.62); <0.001	0.49 (0.39 to 0.68); <0.001
SS-VI, n (%)‡	39 (100)	59 (100)	165 (100)			224 (100)	224 (100)
Mean (SD)	0.18 (0.01)	0.16 (0.02)	0.23 (0.14)	0.002	<0.001	0.46 (0.39 to 0.54); <0.001	0.51 (0.40 to 0.60); <0.001
SS-HD-VC, n (%)‡	39 (100)	59 (100)	162 (98)			221 (99)	221 (99)
Mean (SD)	0.29 (0.34)	2.37 (8.15)	3.93 (6.05)	<0.001	0.002	0.04 (-0.03 to 0.18); 0.529	0.08 (-0.01 to 0.21); 0.251
<b>Posterior domain biomarkers</b>							<b>CRS r (95% CI); p‡</b>
SS-ATR, n (%)‡	39 (100)	59 (100)	164 (99)			223 (99)	223 (99)
Mean (SD)	0.52 (0.23)	0.60 (0.31)	0.88 (0.43)	<0.001	<0.001	0.29 (0.17 to 0.41); <0.001	0.08 (-0.07 to 0.21); 0.248
SS-CMT, n (%)‡	39 (100)	59 (100)	158 (96)			217 (97)	217 (97)
Mean (SD)	248.47 (13.91)	234.83 (35.67)	291.81 (87.59)	<0.001	<0.001	0.40 (0.28 to 0.51); <0.001	0.12 (-0.01 to 0.26); 0.069
SS-CCT, n (%)‡	39 (100)	59 (100)	158 (96)			217 (97)	217 (97)
Mean (SD)	264.16 (101.70)	271.58 (100.58)	306.01 (122.91)	0.073	0.086	0.13 (-0.00 to 0.27); 0.050	0.18 (0.04 to 0.31); 0.008
<b>All-4s composite score</b>							
SS-UAS, n (%)‡	39 (100)	59 (100)	164 (99)			223 (99)	-
Mean (SD)	0.96 (0.38)	0.93 (0.44)	2.06 (1.36)	<0.001	<0.001	0.65 (0.57 to 0.72); <0.001	-

Swept-source optical coherence tomography-derived biomarkers: SS-ACC = number of hyper-reflective dots in the anterior chamber, SS-ACI = relative intensity of the anterior chamber, SS-ATR = averaged thickened retinal index, SS-CCT = central choroidal thickness, SS-CMT = central macular thickness, SS-HD-VC = high-definition single scan number of hyper-reflective spots in the vitreous, SS-HD-VI = high-definition single scan relative intensity of the vitreous cavity, SS-UAS = uveitis composite activity score, by the equation SS-UAS = -2.486 + (0.175 × SS-ACC) + (16.470 × SS-HD-VI) + (1.225 × SS-ATR), SS-VI = relative intensity of the vitreous cavity in averaged 12 radial scans. Clinical biomarkers: ACC (SUN) = anterior chamber number of cells clinically determined in the Standardization of Uveitis Nomenclature scale, VAS-10 = overall ocular inflammation in a visual analogue scale of 10 cm, VH (NEI) = vitreous haze grades clinically determined in the National Eye Institute scale, CRS, clinically determined arbitrary chorioretinal score.

\* Mann-Whitney U-test.

† Spearman correlation.

‡ Number and percentage of assessable eyes.

2009; Invernizzi et al. 2017; Bhagdasaryan et al. 2019). Even though stronger correlation between OCT cell counts and ACC grading (SUN) has been found in HLA-B27 acute anterior uveitis than in other forms of uveitis (Ilgre et al. 2014), we found a strong correlation in our anatomically mixed uveitis cohort. We did not assess anterior chamber flare clinically, because of its poor discrimination, uncertain reliability and scarce usefulness (Kempen et al. 2008). However, SS-ACI was examined since aqueous intensity was expected to be higher when cells and inflammatory clumps are present. Swept-source (SS)-ACI showed a poor discriminative power and weak correlations with ACC (SUN) and VAS-10. Conversely,

Invernizzi and coworkers found good discriminant power and correlation with clinical flare scale and laser flare photometry of a similar aqueous intensity index, although it should be corrected by central corneal thickness and age (Invernizzi et al. 2017). As reported previously by other authors (Li et al. 2013), we also observed some hyper-reflective dots in healthy and inactive eyes. However, their amounts were almost negligible, and it did not invalidate the technique. Large central mutton-fat precipitates and fibrin/plastic aqueous may also obscure underlying anterior chamber hyper-reflective dots, and further research is needed in those cases.

In the intermediate domain, both SS-VI and SS-HD-VI were found

equivalent. We chose SS-HD-VI due to its better feasibility. This biomarker was first described using 3 to 5 central B-scans through a spectral domain (SD)-OCT device (Keane et al. 2014). Later, their findings were replicated with another SD-OCT model using semiautomated image processing (Zarraz-Ventura et al. 2016). In both reports, correlation with VH (NEI) scale was similar to our results. Additionally, we were able to include eyes with 4+ VH (NEI) grade, because SS-OCT has higher penetrance in eyes with significant media opacity that cannot be assessed with SD-OCT (Potsaid et al. 2010). Some differences in median values for each VH (NEI) grade were observed between our

	SS-UAS	SS-ACC	SS-HD-VI	SS-ATR	ACC	VH	CRS	VAS-10	VA LogMAR
SS-UAS	r p	0.3186 < 0.0001	0.7060 < 0.0001	0.6395 < 0.0001	0.4165 < 0.0001	0.5619 < 0.0001	0.2012 = 0.0028	0.6591 < 0.0001	0.3311 < 0.0001
SS-ACC	0.3186 < 0.0001		0.1304 = 0.0517	0.0293 = 0.6634	0.8143 < 0.0001	0.2010 = 0.026	-0.1166 = 0.0852	0.4297 < 0.0001	0.1194 = 0.0752
SS-HD-VI	0.7060 < 0.0001	0.1304 = 0.0517		0.1313 = 0.0501	0.2337 = 0.0004	0.4892 < 0.0001	0.2648 = 0.0001	0.5269 < 0.0001	0.4716 < 0.0001
SS-ATR	0.6395 < 0.0001	0.0293 = 0.6634	0.1313 = 0.0501		0.1192 = 0.0757	0.2596 = 0.0001	0.0784 = 0.2477	0.2861 < 0.0001	-0.0173 = 0.7977
ACC	0.4165 < 0.0001	0.8143 < 0.0001	0.2337 = 0.0004	0.1192 = 0.0757		0.2638 = 0.0001	-0.1798 = 0.0077	0.5813 < 0.0001	0.1600 = 0.0168
VH	0.5619 < 0.0001	0.2010 = 0.0026	0.4892 < 0.0001	0.2596 = 0.0001	0.2638 = 0.0001		0.3633 < 0.0001	0.6698 < 0.0001	0.3073 < 0.0001
CRS	0.2012 = 0.0028	-0.1166 = 0.0852	0.2648 = 0.0001	0.0784 = 0.2477	-0.1798 = 0.0077	0.3633 < 0.0001		0.4646 < 0.0001	0.3481 < 0.0001
VAS-10	0.6590 < 0.0001	0.4297 < 0.0001	0.5268 < 0.0001	0.2861 < 0.0001	0.5813 < 0.0001	0.6698 < 0.0001	0.4646 < 0.0001		0.4066 < 0.0001
VA LogMAR	0.3311 < 0.0001	0.1194 = 0.0752	0.4716 < 0.0001	-0.0173 = 0.7977	0.1600 = 0.0168	0.3073 < 0.0001	0.3481 < 0.0001	0.4066 < 0.0001	

Fig. 3. Swept-source optical coherence tomography uveitis composite activity score (SS-UAS). Internal consistency and construct validity. Correlation matrix (Spearman) with its components (internal consistency) and clinical counterparts (construct validity). ACC = anterior chamber number of cells in the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) scale, BCVA = best-corrected visual acuity converted to LogMAR scale, CRS = clinical arbitrary choriorretinal score, SS-ACC = number of hyper-reflective dots in the anterior chamber, SS-ATR = averaged thickened retinal index, SS-HD-VI = high-definition scan relative intensity of the vitreous cavity, VAS-10 = overall ocular inflammation in a visual analogue scale of 10 cm, VH = vitreous haze grades in the National Eye Institute (NEI) scale.

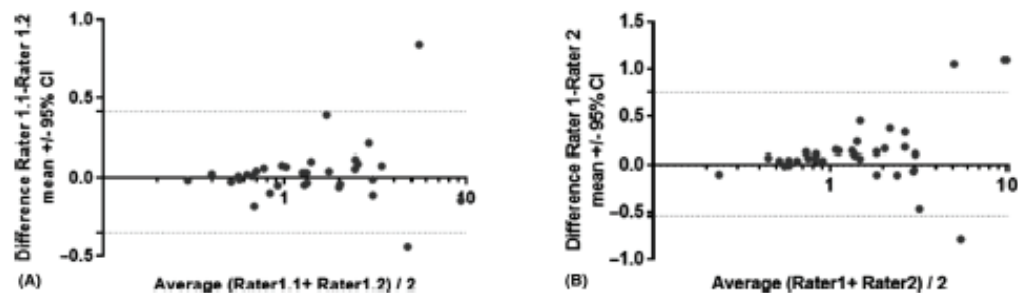


Fig. 4. Bland-Altman plots of intra-rater (A) and inter-rater (B) reliability of the composite swept-source optical coherence tomography-uveitis activity score (SS-UAS).

results and other series using a similar approach (Keane et al. 2014; Zarranz-Ventura et al. 2016). Differences in the sample, OCT devices and interobserver differences in VH scoring could explain such variability. Fully automated software has been described for relative vitreous/RPE intensity measurement, as well as other potential vitreous biomarkers. Interestingly, vitreous hyper-reflective dots could not be assessed with these algorithms, because few eyes were assessable (Keane et al. 2015). In this regard, punctate dots on SD-OCT have been previously

reported in active uveitis (Saito et al. 2013). In our study, vitreous punctate dots were significantly increased in active eyes compared to inactive and healthy eyes, although they did not correlate with the clinical scales we used. Furthermore, more than half of the eyes that scored 2+ or higher in VH (NEI) scale were not assessable for vitreous dots, due to confusion with surrounding generalized hyper-reflectivity in the vitreous.

Clinical scoring of inflammatory signs in the posterior pole is challenging and remains descriptive so far. A

subjective standardized score has been proposed for dual fluorescein and indocyanine green angiographies (Tugal-Tutkun et al. 2010a), with moderate interobserver agreement (Tugal-Tutkun et al. 2010b). However, it requires invasive procedures and is time-consuming, not being indicated in our healthy, inactive and some active groups of subjects. SD-OCT thickness maps have been attempted to be graded qualitatively for perivascular thickening in birdshot choriorretinopathy and intermediate uveitis. Perivascular (Knickelbein et al. 2018; Thomas



et al. 2019), peripapillary (Asrani et al. 2014; Moore et al. 2015) and perifoveal thickening have been described separately as inflammatory signs in some uveitis subsets. Nevertheless, a feasible method to objectively quantify all of them, along with posterior pole chorioretinal foci, has not been described to date (Denniston et al. 2017). We proposed SS-ATR index to quantify posterior inflammatory signs. It was found discriminative between active, inactive and healthy eyes, correlated well with the global VAS-10 score, as well as with the CRS in posterior uveitis. Unexpectedly, after adding anterior and intermediate uveitis, SS-ATR lost its significant correlation with CRS. Difficulties in assessing, fundoscopically, the peripapillary, perivascular and perifoveal inflammation can explain such finding. Furthermore, peripapillary, perivascular and/or macular thickening were also present in some active anterior and intermediate uveitis. In fact, we found that SS-ATR index was also significantly higher in active than in inactive eyes with anterior or intermediate uveitis (data not shown).

A significant difference between overall clinical scoring VAS-10 and objective SS-UAS was found in posterior uveitis. This finding reflected that chorioretinal inflammation in zone 3 and some parts of zones 1 and 2 is clinically assessable, but it cannot be reached by current SS-OCT thickness map frames. This difference means a potentially underweighted posterior domain subscore in SS-UAS. New wide-field SS-OCT devices will help in accurate refinement of the SS-ATR index. Nevertheless, SS-ATR index resulted in an objective, quantitative, sensitive and more comprehensive approach than all other inflammatory signs that could be present in the posterior pole of any uveitis subtype. Nevertheless, its principal weaknesses were the limited frame of SS-OCT scans, low reliability in highly hazy media and residual thickened retina in some inactive eyes, especially due to epiretinal membrane in intermediate uveitis. Highly myopic or advanced glaucoma eyes will deserve further investigation as well.

Discarded biomarkers in the posterior domain, such as SS-CMT and SS-CCT, showed more interindividual variability and overlapping with the

selected SS-ATR measure. However, they can provide important additional information in specific uveitis subsets. For example, choroidal thickness can be useful in some stromal choroiditis, despite its variability depending on age, gender, axial length, ethnicity and diurnal oscillation, which limits its generalization (Dastiridou et al. 2017; Singh et al. 2019).

As a proof of concept, our work was mainly limited by its unicentric and cross-sectional design. A wider multicentric validation, addressing the predictive power of SS-UAS on functional changes are mandatory to prove its applicability. Ultimately, international bodies should consider promoting online interfaces, OCT embedded algorithms and guidelines to enhance research on objective measurement of intraocular inflammation.

In summary, intraocular inflammation could be staged and scored in a continuous, objective and discriminative scale through the combined analysis of SS-OCT scans. The new composite score appears to be consistent, valid and reliable enough to be further investigated, and potentially used as an outcome measure for any uveitis subset.

## References

Agarwal A, Ashokkumar D, Jacob S, Agarwal A & Saravanan Y (2009): High-speed coherence tomography for imaging anterior chamber inflammatory reaction in uveitis: clinical correlation and grading. *Am J Ophthalmol* 147: 413-416.e1.

Asrani S, Moore DB & Jaffe GJ (2014): Paradoxical changes of retinal nerve fiber layer thickness in uveitic glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 132: 877-880.

Baghdasaryan E, Tepelus TC, Marion KM, Huang J, Huang P, Saddy SR & Lee OL (2019): Analysis of ocular inflammation in anterior chamber-involving uveitis using swept-source anterior segment OCT. *Int Ophthalmol* 39: 1793-1801.

Bloch-Michel E & Nussenblatt RB (1987): International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 103: 234-235.

Cunningham ET Jr, Hubbard LD, Danis RP & Holland GN (2011): Proportionate topographic areas of retinal zones 1, 2, and 3 for use in describing infectious retinitis. *Arch Ophthalmol* 129: 1507-1508.

Dastiridou AI, Bousquet E, Kuehlewein L, Tepelus T, Monnet D, Salah S, Brezin A & Saddy SR (2017): Choroidal imaging with

swept-source optical coherence tomography in patients with birdshot chorioretinopathy: choroidal reflectivity and thickness. *Ophthalmology* 124: 1186-1195.

Davis JL, Madow B, Cornett J, Stratton R, Hess D, Pozziatti V & Feuer WJ (2010): Scale for photographic grading of vitreous haze in uveitis. *Am J Ophthalmol* 150: 637-641.e1.

Denniston AK, Holland GN, Kidess A, Nussenblatt RB, Okada AA, Rosenbaum JT & Dick AD (2015): Heterogeneity of primary outcome measures used in clinical trials of treatments for intermediate, posterior, and panuveitis. *Orphanet J Rare Dis* 10: 97.

Denniston AK, Keane PA & Srivastava SK (2017): Biomarkers and surrogate endpoints in uveitis: the impact of quantitative imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58: BIO131-BIO140.

Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P & Murray PI (2004): Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol* 88: 1159-1162.

Holland GN, Buhles WC Jr, Mastre B & Kaplan HJ (1989): A controlled retrospective study of ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinopathy. Use of a standardized system for the assessment of disease outcome. *UCLA CMV Retinopathy Study Group. Arch Ophthalmol* 107: 1759-1766.

Hornbeak DM, Payal A, Pistilli M et al. (2014): Interobserver agreement in clinical grading of vitreous haze using alternative grading scales. *Ophthalmology* 121: 1643-1648.

Ighre AO, Rico MC & Garg SJ (2014): High-speed optical coherence tomography as a reliable adjunct tool to grade ocular anterior chamber inflammation. *Retina* 34: 504-508.

Invernizzi A, Marchi S, Aldigeri R et al. (2017): Objective quantification of anterior chamber inflammation: measuring cells and flare by anterior segment optical coherence tomography. *Ophthalmology* 124: 1670-1677.

Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group (2005): Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 140: 509-516.

Keane PA, Balaskas K, Sim DA, Aman K, Denniston AK, Aslam T; And For The Equator Study Group (2015): Automated analysis of vitreous inflammation using spectral-domain optical coherence tomography. *Transl Vis Sci Technol* 4: 4.

Keane PA, Kammpelas M, Sim DA et al. (2014): Objective measurement of vitreous inflammation using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 121: 1706-1714.

Kempner JH, Ganesh SK, Sangwan VS & Rathinam SR (2008): Interobserver agreement in grading activity and site of inflammation in eyes of patients with uveitis. *Am J Ophthalmol* 146: 813-818.e1.

Khaimallah M (2010): Are the Standardization of the Uveitis Nomenclature (SUN) Working

- Group criteria for codifying the site of inflammation appropriate for all uveitis problems? Limitations of the SUN Working Group classification. *Ocul Immunol Inflamm* **18**: 2-4.
- Knickelhein JE, Tucker W, Kodati S, Akanda M & Sen HN (2018): Non-invasive method of monitoring retinal vasculitis in patients with birdshot chorioretinopathy using optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* **102**: 815-820.
- Li Y, Lowder C, Zhang X & Huang D (2013): Anterior chamber cell grading by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **54**: 258-265.
- Madow B, Galor A, Feuer WJ, Altaweel MM & Davis JL (2011): Validation of a photographic vitreous haze grading technique for clinical trials in uveitis. *Am J Ophthalmol* **152**: 170-176.e1.
- Moore DB, Jaffe GJ & Asrani S (2015): Retinal nerve fiber layer thickness measurements: uveitis, a major confounding factor. *Ophthalmology* **122**: 511-517.
- Nussenblatt RB (1990): The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol* **14**: 303-308.
- Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC & Roberge F (1985): Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology* **92**: 467-471.
- Pato E, Martín-Martínez MA, Castelló A et al. (2017): Development of an activity disease score in patients with uveitis (UVEDA). *Rheumatol Int* **37**: 647-656.
- Potsaid B, Baumann B, Huang D, Barry S, Cable AE, Schuman JS, Duker JS & Fujimoto JG (2010): Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express* **18**: 20029-20048.
- Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W & Kijlstra A (1996): Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* **80**: 332-336.
- Saito M, Barbazetto IA & Spaide RF (2013): Intravitreal cellular infiltrate imaged as punctate spots by spectral-domain optical coherence tomography in eyes with posterior segment inflammatory disease. *Retina* **33**: 559-565.
- Sharma S, Lowder CV, Vasunji A, Baynes K, Kaiser PK & Srivastava SK (2015): Automated analysis of anterior chamber inflammation by spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* **122**: 1464-1470.
- Singh SR, Vupparaboina KK, Goud A, Dansingani KK & Chhablani J (2019): Choroidal imaging biomarkers. *Surv Ophthalmol* **64**: 312-333.
- Sparrow JM, Taylor H, Qureshi K, Smith R, Birnie K, Johnston RL; UK EPR User Group (2012): The Cataract National Dataset electronic multi-centre audit of 55,567 operations: risk indicators for monocular visual acuity outcomes. *Eye (Lond)* **26**: 821-826.
- Thomas AS, Hafez AL, Stinnett SS, Keenan RT & Jaffe GJ (2019): Perivascular thickening on optical coherence tomography as a marker of inflammation in birdshot retinochoroiditis. *Retina* **39**: 956-963.
- Tugal-Tutkun I, Herbert CP, Khairallah M; Angiography Scoring for Uveitis Working Group (ASUWOG) (2010a): Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). *Int Ophthalmol* **30**: 539-552.
- Tugal-Tutkun I, Herbert CP, Khairallah M & Mantovani A (2010b): Interobserver agreement in scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation. *Ocul Immunol Inflamm* **18**: 385-389.
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures (2009): Use in medical product development to support labeling claims. Available at <https://www.fda.gov/media/77832/download> (Accessed on 16 February 2020).
- Zamano-Ventura J, Keane PA, Sim DA et al. (2016): Evaluation of objective vitritis grading method using optical coherence tomography: influence of Phakic status and previous vitrectomy. *Am J Ophthalmol* **161**: 172-180.e804.
- Gascon Opt. for their intense and accurate work in this project.
- Dr. Llorens reports non-financial support from Sociedad Española de Inflammacion Ocular (SEIOC), grants from AbbVie Inc. and from Instituto de Salud Carlos III (Spanish Ministry of Health), during the conduct of the study; grants and personal fees from AbbVie, Allergan, UCB, outside the submitted work; Dr. Sainz de la Maza reports personal fees from AbbVie, Dome, Santen, Bausch & Lomb, B&L, Esteve and Thea, outside the submitted work; Dr. Serrano reports grants and personal fees from AbbVie, outside the submitted work; Dr. Adan reports consultancies for AbbVie, Allergan and Alimem; Dr. Serrano, Dr. Mesquida, Dr. Lin, Dr. Esquinas, Mss. Meta, Dr. Bosch<sup>3</sup>, Dr. Calvo, Dr. Balter, Dr. Nakamura and Dr. Alba have nothing to disclose.
- This study was funded by AbbVie Inc., Lake Bluff, Illinois, USA; grant number IIS11329 (SA-000805) and by Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto de Salud Carlos III & FEDER, Spain; grant number PI17/00516. AbbVie Inc. participated in the design of the study.
- Meeting presentation: Preliminary results of this work have been presented at the 15<sup>th</sup> International Ocular Inflammation Society (IOIS) congress, Kaohsiung, Taiwan, on Nov. 13, 2019.
- Victor Llorens had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.
- Authors who conducted and are responsible for the data analysis: Victor Llorens<sup>1,2</sup>; Alba R. Serrano<sup>1</sup>; Ariel Balter<sup>3</sup>; Cristina Esquinas<sup>4</sup>; Anna Bosch<sup>5</sup>; Maria Calvo<sup>5</sup>; Clinic Institute of Ophthalmology (ICO), Clinic Hospital of Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>2</sup> Biomedical Research Institute August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Clinic Hospital of Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>3</sup> Casey Eye Institute, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, USA; <sup>4</sup> Val d'Hebron Research Institute Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>5</sup> Advanced Optical Microscopy Unit, School of Medicine University of Barcelona, Barcelona, Spain.

Received on March 29th, 2020.  
Accepted on December 7th, 2020.

*Correspondence:*  
Victor Llorens, PhD  
Clinic Institute of Ophthalmology  
Clinic Hospital of Barcelona  
C/ Sabino de Arana, 1  
PC 08028-Barcelona  
Spain  
Tel: +34 932275667; +34 657389263  
Fax: +34 932275662  
Email: llorens.victor@gmail.com

<sup>†</sup>Deceased

The authors thank Dr. Cesar Finc, M.D. (AbbVie Inc.) for the methodological assistance. The authors thank Mss. Ana Montañell Opt. and Mr. Jesus

## Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Appendix S1. Clinical and swept-source optical coherence tomography scoring of intraocular inflammation.





## Measuring Inflammation in the Vitreous and Retina: A Narrative Review

Aditya U Kale, Alba Serrano, Xiaoxuan Liu, Balini Balasubramaniam, Pearse A Keane, David J Moore, Victor Llorenç & Alastair K Denniston


To cite this article: Aditya U Kale, Alba Serrano, Xiaoxuan Liu, Balini Balasubramaniam, Pearse A Keane, David J Moore, Victor Llorenç & Alastair K Denniston (2022): Measuring Inflammation in the Vitreous and Retina: A Narrative Review, *Ocular Immunology and Inflammation*, DOI: [10.1080/09273948.2022.2049316](https://doi.org/10.1080/09273948.2022.2049316)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/09273948.2022.2049316>

 Published online: 12 Apr 2022.

 [Submit your article to this journal](#) 

 [View related articles](#) 

 [View Crossmark data](#) 

Full Terms & Conditions of access and use can be found at  
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=oi20>



## Measuring Inflammation in the Vitreous and Retina: A Narrative Review

Aditya U Kale, MBChB<sup>a,b</sup>, Alba Serrano, MD<sup>c</sup>, Xiaoxuan Liu, PhD<sup>a,b,d,e</sup>, Balini Balasubramaniam, PhD<sup>a</sup>,  
Pearse A Keane, MD<sup>d</sup>, David J Moore, PhD<sup>f</sup>, Victor Llorenç, PhD<sup>c,g</sup>, and Alastair K Denniston<sup>a,b,h</sup>

<sup>a</sup>Ophthalmology Department, University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, UK; <sup>b</sup>Academic Unit of Ophthalmology, Institute of Inflammation and Ageing, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK; <sup>c</sup>Ocular Infection & Inflammation, Clinic Institute of Ophthalmology Clinic Hospital of Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>d</sup>Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>e</sup>Centre for Regulatory Science and Innovation, Birmingham Health Partners, Birmingham, UK; <sup>f</sup>Institute of Applied Health Research, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK; <sup>g</sup>Biomedical Research Institute August Pi i Sunyer, Clinic Hospital of Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>h</sup>NIHR Biomedical Research Centre for Ophthalmology, Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust and UCL Institute of Ophthalmology, London, UK

### ABSTRACT

Uveitis consists of a group of syndromes characterised by intraocular inflammation, accounting for up to 15% of visual loss in the western world and 10% worldwide. Assessment of intraocular inflammation has been limited to clinician-dependent, subjective grading. Developments in imaging technology, such as optical coherence tomography (OCT), have enabled the development of objective, quantitative measures of inflammatory activity. Important quantitative metrics including central macular thickness and vitreous signal intensity allow longitudinal monitoring of disease activity and can be used in conjunction with other imaging modalities enabling holistic assessment of ocular inflammation. Ongoing work into the validation of instrument-based measures alongside development of core outcome sets is crucial for standardisation of clinical trial endpoints and developing guidance for quantitative multi-modal imaging approaches. This review outlines methods of grading inflammation in the vitreous and retina, with a focus on the use of OCT as an objective measure of disease activity.

### ARTICLE HISTORY

Received 27 October 2021  
Revised 15 February 2022  
Accepted 22 February 2022

### KEYWORDS

Imaging; Inflammation;  
ocular; ophthalmology;  
optical coherence  
tomography; uveitis

### Introduction

Uveitis, characterised by intraocular inflammation, is a significant and potentially sight-threatening disease comprising a large, diverse group of individual syndromes. This major cause of ocular morbidity, predominantly affecting the working age population, accounts for up to 15% of visual loss in the western world and up to 10% worldwide.<sup>1-4</sup> These uveitis syndromes are classified anatomically into anterior, intermediate, posterior, and panuveitis,<sup>5,6</sup> of which the most sight-threatening forms are those affecting the more posterior structures of the eye - intermediate, posterior, and panuveitis.<sup>7</sup>

The burden of uveitis-associated disability is high, and there is keen interest in developing effective treatments. However, a number of well-recognised challenges to the demonstration of effectiveness through clinical trials exist. These include the heterogeneity of disease (and consequent variation in which disease manifestation is of primary concern) and a lack of robust outcome measures for those disease manifestations.<sup>7,8</sup> The development of a core outcome set (COS) for non-infectious uveitis affecting the posterior segment has identified outcome measures representing the priorities of key stakeholders and includes crucial measures of disease activity in the vitreous and retina.<sup>9</sup> The development of the COS has also indicated that further work is still needed to identify the most appropriate methods of measuring key outcomes for assessment of disease activity. Historically, assessment of disease activity in uveitis has been confined to subjective, clinical

measures some of which were successfully standardised by the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) international workshop, which in 2005 developed semi-quantitative grading schemas for anterior chamber (AC) cells, AC haze and vitreous haze.<sup>5,10-12</sup> Although these grading schemas were a major step forward in standardising measures of inflammation, they are limited by being subjective estimates with significant variation in assessment between even experienced clinicians, with significant impact on their sensitivity when used as clinical trial outcomes.

Quantification of chorioretinal inflammation is even less well developed. There are no SUN grading schemes, although analogous schema have been proposed, such as the semiquantitative scoring system for the grading of posterior segment inflammation based on findings observed on dual fluorescein and indocyanine green angiography,<sup>13</sup> which had moderate to substantial interobserver agreement.<sup>14</sup>

Advances in technology have enabled the development of a range of novel imaging techniques enabling further progress towards objective, quantitative metrics. Optical coherence technology (OCT), first described in 1991, allows for noninvasive cross-sectional imaging at the microstructural level.<sup>15</sup> This imaging modality is now used worldwide in the diagnosis and monitoring of numerous ophthalmic diseases and can be employed to assess inflammation in anterior, intermediate and posterior structures of the eye.<sup>16,17</sup> Additionally, OCT angiography can be used to assess changes in blood flow and detect uveitic complications

such as inflammatory choroidal neovascularization.<sup>16</sup> OCT in conjunction with other imaging modalities, such as traditional angiography, fundus photography, and fundus autofluorescence, are some of the techniques employed for multimodal imaging in uveitis to detect inflammatory activity and uveitic sequelae.<sup>8,18</sup> Current techniques allow for assessment of disease activity across the whole ocular axis; however, most of these modalities are still interpreted subjectively such as assessment of inflammatory spots in white dot syndromes.<sup>19</sup>

The range of imaging modalities available shows promise for a transition to objective, instrument-based quantification of inflammatory activity. Furthermore, ongoing development of automated, image-based measures of disease activity involving key objective metrics has the potential to provide accessible, standardised outcome measures for use in clinical trials and day-to-day practice.<sup>20,21</sup> In this review, we summarise techniques for the measurement of inflammatory activity in the vitreous and retina with an emphasis on OCT and progression to quantitative measures of disease.

### Measuring Inflammation the vitreous

#### *Clinical Measures: Transition to Quantitative Grading*

Inflammatory activity in the vitreous manifests as haze and opacities, described by Kimura et al. in 1959.<sup>11</sup> These changes occur secondary to inflammatory cells, tissue debris, and protein exudate permeating the vitreous. Opacities are classified into fine, coarse, stringy, and snowbank opacities, of which the latter can coalesce to form a snowbank typically seen in the inferior vitreous base and ora serrata.<sup>11,22</sup> The measurement of vitreous haze is regarded as the critical measure of inflammation in the vitreous and has been adopted in uveitis clinical trials for several decades.

Clinical measures of vitreous haze and cells depend on the observer's semi-quantitative estimate of the level of obscuration of fundus details.<sup>5,8,11,12</sup> Originally, Kimura et al. measured retrolental vitreous cells and black dots by retroillumination, using a slit-lamp with Hruby contact lens.<sup>11</sup> However, it was well recognized that retrolental number of cells had limitations as a measure of inflammatory activity marker, since vitreous inflammatory cells and debris are difficult to differentiate and may persist in inactive eyes. Nussenblatt et al. adapted the Kimura approach to an ordinal scale ranging from 0 (0 to 1 vitreous cells, or clear vitreous) to 4+ (>251 vitreous cells or dense opacities).<sup>12</sup> A major step forward with the Nussenblatt scale was their use of the indirect ophthalmoscope with 20 Dioptre lens. This scale subsequently led to the National Eye Institute six-step vitreous haze scale, which has been endorsed by the SUN international workshop in 2005, with the amendment that the designation "trace" be calculated as 0.5+ to ensure a fully quantitative scale.<sup>5</sup> This development of a quantitative grading scale facilitates standardised measurement in clinical practice, which in turn permits longitudinal comparison to assess whether inflammation is worsening or improving, and is critical to rational treatment decisions in practice or assessment of the effect of a novel intervention in clinical trials.<sup>8</sup>

The reliability of clinical grading of inflammation remains limited by its subjective nature, being dependent on the estimation of the clinician. To support standardisation, Nussenblatt et al. provided a reference set of photographs for their 6-step scale illustrating the fundal view in different grades of vitreous haze.<sup>12</sup> Even so the interobserver reproducibility is limited, with only moderate interobserver agreement of  $k = 0.53$  for the exact grade and  $k = 0.75$  for agreement within 1 grade.<sup>23</sup> A further disadvantage is that the scale is not continuous, but consists of discrete, broad steps between grades, with the lower end of the scale being unequal. This means that the continuity of measurement is limited and the scale is particularly insensitive for grading the milder levels of vitreous haze more commonly seen in ocular inflammation. Advances in digital technology enabled Davis et al. to develop a 9-level scale, allowing for smaller increments.<sup>24</sup> This development is discussed in further detail in section 2.3.

The use of grading scales in quantifying inflammation has clear benefits as illustrated by their wide use in routine practice and as outcome measures in clinical trials, but their limitations are well recognised and their is long-standing interest in the development of novel, instrument-based tools that could bring objectivity, increased reliability and potentially other advantages such as automation.<sup>8,25,26</sup> The response to these limitations in the context of vitreous haze has been the development of image-based objective measures of vitreous haze quantification, a potential paradigm shift in the evolution of inflammatory grading.

#### *OCT: Transition to Objective, Instrument-Based, and Automated Vitreous Analysis*

An FDA/NEI workshop in 2015 highlighted the limitations in the assessment of uveitis, its implications for clinical trials, and identified key markers of inflammation in uveitis for which reliable outcome measures were required for clinical trials in uveitis.<sup>8</sup> Vitreous haze was selected as one of these priority outcomes, but with recognition that there was a need for a more objective, reliable way of measuring this than clinical assessment. To date, the most promising imaging modality that addresses this need is OCT with ongoing research into its use as a reliable measure of inflammatory markers.<sup>8,27-31</sup>

Spectral domain OCT (SD-OCT), the most commonly used OCT technology, derives structural features based on the interaction of light with ocular tissues.<sup>16</sup> The presence of vitreous cells and vitreous haze can be detected by SD-OCT. With regard to cells, Masaaki et al. reported a pilot study involving 7 patients with ocular inflammation, in which they showed that cells in the posterior vitreous could not only be imaged but also counted to detect changes in inflammation.<sup>32</sup> In this regard, manual count of hyperreflective dots in the supramacular vitreous cavity through high-definition-Swept-Source optical coherence tomography (SS-OCT) scans was significantly higher in eyes with active inflammation than in inactive or healthy eyes. However, it was significantly higher in inactive uveitis eyes than in healthy controls as well. Moreover, the correlation of this marker with global intraocular inflammation assessment and NEI vitreous haze scale was poor and non-significant.<sup>33</sup> The use of OCT vitreous



signal intensity as an instrument-derived measure of vitreous haze was first described by Keane et al. in 2014.<sup>27</sup> Macula-centred OCT scans were manually segmented using custom software "OCTOR" and pixel intensity summed to derive a mean OCT intensity.<sup>34</sup> The vitreous (Vit) and retinal pigment epithelium (RPE) mean intensities were calculated to yield a Vit:RPE-relative intensity ratio. This method of measurement was able to differentiate between the presence and absence of vitreous haze and showed significant, moderate positive correlation ( $r = 0.566$ ,  $p = .0001$ ) with NEI vitreous haze grading. Measurement of "absolute" vitreous signal intensity reflects the mean intensity of image pixels in the vitreous compartment on OCT images. This value independently can be prone to the effects of confounding factors such as anterior media opacities and OCT signal strength. Keane et al. proposed that comparison with RPE intensity as a reference value allows for mitigation of these confounding factors. Further validation of this technique shows that automated quantification of vitreous intensity is reliable, has sufficient tolerance for variation in image acquisition operator factors and is not influenced by factors affecting media clarity such as phakic status and previous vitrectomy.<sup>20,31,35,36</sup> The potential of Vit:RPE index use as a quantitative endpoint for monitoring disease activity longitudinally was illustrated by Sreekantam et al. who found that improvement in Vit:RPE indices was significantly correlated with a reduction in central retinal thickness ( $r = 0.534$ ,  $p = .011$ ) and improvement in visual acuity ( $r = 0.702$ ,  $p = .0001$ ) for patients receiving sub-tenon's triamcinolone for uveitic cystoid macular oedema (CMO).<sup>30</sup> This was the first study investigating 'treatment-response' using an OCT based measure of vitreous haze. Although the sample size was small ( $n = 22$ ), the investigation detected a highly statistically significant change in vitreous haze post treatment ( $p = .00003$ ). This longitudinal quantification using a novel OCT parameter shows significant potential as an objective marker of disease activity and treatment response. Furthermore, this method of instrument-based vitreous analysis utilises routinely collected imaging data, illustrating its possible implementation in clinical practice.

There are two main limitations with the Vit:RPE method of quantification. The first is the requirement for manual segmentation. The introduction of automated solutions has however addressed this greatly accelerating the speed with which scans can be analysed.<sup>29</sup> The second important limitation with Vit:RPE index usage is that factors disrupting the RPE (e.g. CMO, choroidal neovascular membrane) can affect the RPE intensity, affecting the overall ratio.

#### **Additional Techniques**

Alternative methods of instrument-based quantification of vitreous inflammation include ultrasound biomicroscopy (UBM) and fundus photography.<sup>24,28,37-41</sup> UBM can be utilised to assess the ocular axis from the anterior uvea to the vitreous base and peripheral retina. Studies using a range of UBM probes demonstrated the feasibility of using this modality in vitreous assessment to detect changes such as vitreoretinal traction and snowbanking.<sup>37-39</sup> The main limitations

associated with UBM are interpretation of the images is qualitative and operator-dependent, and UBM is not as readily available in eye clinics.

As described earlier, the use of colour fundus photography has been evaluated by Davis et al., who developed a 9-stage grading scale (the Miami scale) for digitised images.<sup>24,40</sup> The advantage of this method is that lower levels of vitreous haze can be graded, and the interval between steps is reduced, allowing for potentially higher sensitivity in detecting smaller changes in vitreous haze. As discussed, the main limitation with such measures is the subjective grading component-dependent on clinician judgment. Passaglia et al. developed an algorithm based grading system which showed "almost perfect levels of agreement," with expert graders (exact:  $\kappa = 0.71$ ; within-one grade:  $\kappa = 0.79$ ; within-two grades:  $\kappa = 0.82$ ) assessing vitreous haze on fundus photographs using the NEI scale.<sup>41</sup> The authors describe an algorithm that is applied to fundus photographs to yield quantitative measures of vitreous haze and can be used with any existing images. This provides a promising method of vitreous haze measurement using fundus photographs without the element of subjectivity. It should be recognised however that none of these techniques currently deal with detecting and compensating for opacities that are anterior to the vitreous and which may falsely increase the estimated vitreous haze.

#### **Summary of Vitreous Grading**

In summary, intravitreal changes remain an essential but challenging indicator of the inflammatory status of the eye. OCT-mediated measures are the most promising alternative to clinician-based approaches. This routinely collected imaging modality enables longitudinal tracking of inflammatory activity and is crucial in the transition to automated, quantitative disease measures.

#### **Measuring Inflammation In the retina**

OCT enables thorough assessment of the retinal layers allowing for qualitative and quantitative measures of disease activity. This section summarises the application of OCT to detect important structural changes in uveitis with posterior segment involvement. Posterior uveitis findings which are more readily evaluated with imaging modalities other than OCT are described later in this review.

#### **Clinical Measures: Scope and Limitations of Examination Based Assessment**

Uveitis with posterior segment involvement comprises intermediate, posterior and panuveitis. These uveitis syndromes have the potential to cause lasting damage to photosensitive ocular structures and their supplying tissues and have the highest risk of sight-loss. Inflammation can manifest posteriorly as macular oedema, choroidal and/or retinal infiltrates, retinal vasculitis, and optic nerve changes.<sup>11,42</sup> With the exception of macular oedema (where quantification with OCT is well-established), the measurement of these changes is challenging in both routine practice and clinical trial settings.



### OCT: 3D Evaluation of Retinal Structure

#### Macular Edema

Macular edema (ME) is a common and significant complication of uveitis with a high risk of visual loss.<sup>43,44</sup> Prior to the development of OCT, the mainstay of assessment for ME was biomicroscopy and fluorescein angiography. Both of these methods of assessment are not easily quantifiable, and it is often difficult to appreciate ME on biomicroscopy alone. OCT enabled more reliable diagnosis and monitoring of ME through its ability to acquire a quasi-histological, cross-sectional representation of the retinal layers. OCT can provide non-invasive images for qualitative assessment to differentiate between the three major patterns of uveitic ME, namely, cystoid macular edema (CME), diffuse macular edema and serous retinal detachment.<sup>45</sup> Standard OCT user interfaces can also, equally importantly, output quantitative metrics such as retinal thickness which can be used to track fluid accumulation temporally.<sup>46,47</sup> Central macular thickness (CMT) on OCT scans is negatively correlated with VA, with a 20% change in thickness being considered clinically significant.<sup>45,46</sup> Additional measures of visual function including reading VA and reading speed have also been linked to structural change seen on OCT.<sup>48,49</sup>

Although OCT has been successfully used to longitudinally assess ME in clinical trials and in practice, there are a number of remaining limitations and challenges. First, there is still considerable variation in what metric is used and how it is reported. Reporting of OCT changes includes outcomes ranging from straightforward binary threshold based classification (presence/absence of ME), to change in CMT as a log score.<sup>46,50-52</sup> This limits comparability across studies emphasizing the need for standardized reporting measures.<sup>9</sup> Second, a single OCT-derived metric (such as the commonly used CMT) may not detect small or slightly eccentric changes in inflammatory activity which do not cause volume induced displacement of the retinal layers in the measured area. Third, OCT measures structure and is static, providing evidence of the presence of edema but not about whether this is actively leaking or not; for detection of leakage we remain dependent on traditional fundus fluorescein angiography (FFA). ME may be visible on OCT without active leakage on FFA, and vice versa. Both approaches therefore have a distinct role, although the convenience, safety and quantification possible through OCT make it much the more commonly used technique in contemporary practice.<sup>53-56</sup>

#### Retinal and Choroidal Inflammation

Inflammation of the retina and choroid can manifest funduscopically as various patterns of greyish-white spots representing infiltrates of inflammatory cells, larger areas of diffuse inflammation, or associated inflammatory changes of the retinal vasculature. Importantly, however, they may be 'invisible' if they lie deeper into the choroid. Furthermore, coexisting healed and actively inflamed lesions are common. Non-invasive imaging (OCT, fundus autofluorescence) and/or Invasive dye-based imaging techniques are necessary to assess chorioretinal inflammation status accurately in the vast majority of posterior and panuveitis. Clinical classifications include

features such as how well circumscribed they are and relative depth (Kimura et al.) or the specific layer(s) involved and their number (SUN classification).<sup>11</sup> Overall, however, the information contained by the clinical appearance alone is limited with considerable overlap between uveitis syndromes that are increasingly recognised as distinct phenotypes.

OCT is critical when assessing inflammation of the retina and choroid. Alongside a fundus photograph, it forms the centre-piece of the multimodal imaging approach to the reliable assessment of uveitis which includes, as needed, fundus autofluorescence, FFA, and indocyanine green angiography. OCT provides information regarding the substructure of lesions affecting the posterior pole predominantly but has also been shown promising results in extramacular enhanced depth imaging in chorioretinal assessment.<sup>57</sup> The retinal substructure can be seen in various white dot syndromes as hyperreflectivity of the outer retinal layers and disruption of the ellipsoid zone.<sup>58,59</sup> Posterior uveitis syndromes such as Multiple Evanescent White Dot Syndrome, Birdshot Chorioretinopathy and punctate inner choroidopathy (PIC) have characteristic differentiating features on imaging.<sup>16,60,61</sup> An example of this is the disintegration of the photoreceptor inner segment/outer segment boundaries and dome-shaped hyperreflectivity in PIC.<sup>19,62,63</sup> These characteristics are better differentiated using multi-modal imaging than singular techniques.

The benefit of OCT in the management of posterior uveitis is already evident, for example the use of OCT based retinal thickness maps for the assessment of PIC allows for quantitative analysis of average change in various parts of the macular grid.<sup>63</sup> Madhusudhan et al. used these thickness maps to demonstrate resolution of active PIC lesions following intravitreal triamcinolone injection.<sup>63</sup> The retina can be readily evaluated by SD-OCT however this OCT technique has limited use for choroidal assessment due to signal attenuation in deeper structures. Newer technologies such as enhanced depth OCT and swept source OCT are able to provide higher quality imaging of the choroid to monitor certain types of uveitides, with SS-OCT also providing better scan signalling in hazy vitreous.<sup>64-67</sup> The use of thickness maps for a range of relevant structures (perivascular, macular, peripapillary, subretinal and intraretinal foci, or fluid) can be used as indirect signs of chorioretinal inflammation in an holistic way.<sup>33,68</sup> There are however challenges. For example, the limited scanning frame of *en face* thickness maps and the challenge of differentiating whether persistent thickening of structures in uveitis is due to active inflammation or established complications ('damage'). Nevertheless, the various OCT technologies that are now available have the capacity to monitor disease activity in addition to associated complications or damage, and provide key information to inform treatment decisions.

Choroidal thickness has been investigated as an active inflammation marker in posterior uveitis, and in stromal choroiditis, in particular.<sup>69-71</sup> Subfoveal choroidal thickness can be manually measured in transfoveal B-scans obtained through SD-OCT Enhanced Deep Imaging mode or automatically segmented in SS-OCT devices, providing a sectoral ETDRS-grid choroidal thickness map. Studies show that interobserver reproducibility for enhanced depth OCT imaging is high,

however further work is needed to assess what should be considered a clinically significant difference.<sup>72-74</sup> The sclero-choroidal boundary is sometimes erroneously segmented by automated algorithms, especially when the scan signal is poorer, so manual correction is frequently required.<sup>75</sup> Unfortunately, choroidal thickness is highly variable in healthy and affected eyes, depending on the eye axial length, sex, refraction, circadian oscillation, ethnicity, and age. Evidence demonstrates that there is significant circadian oscillation of choroidal thickness on OCT imaging, with the amplitude of oscillation varying based on age, axial length, refractive error and changes in blood pressure.<sup>76-78</sup> Thus, despite being a good longitudinal measure of inflammation in a particular patient, its generalisability is limited. Its correlation with an averaged thickened retinal index (ATR, from thickness maps analysis) was good, but with global intraocular inflammation was only fair. Moreover, the mean choroidal thickness was not significantly different between eyes with active uveitis of various etiologies and matched inactive or healthy control eyes.<sup>33</sup>

#### **Retinal Nerve Fibre Layer Thickening**

Inflammatory disc edema, or papillitis, can occur in all anatomical types of uveitis.<sup>4</sup> This swelling can be appreciated on clinical examination and subjectively quantified,<sup>11</sup> however, more reliable assessment with OCT and fluorescein angiography enables objective quantification and delineation of the character of papillitis.<sup>79-82</sup> Whilst dedicated OCT of the optic nerve head is unusual in the uveitis clinic, longitudinal retinal nerve fibre layer thickness measurement, which is commonly performed in the uveitis clinics, often picks up these same changes. RNFL thickening therefore provides another potential objective, longitudinal measure of disease activity.<sup>83,84</sup>

#### **Additional Techniques: Multimodal Imaging**

Multimodal imaging is a crucial concept in detection and monitoring of uveitis involving the posterior segment including white dot syndromes. Combining OCT with imaging modalities such as fundus autofluorescence, wide-field technologies and angiography provides valuable structural information to guide the management of patients with uveitis.

En-face imaging techniques including fundus autofluorescence (FAF), near-infrared (NIR),<sup>61,85</sup> and wide-field imaging can be employed to assess two-dimensional qualities of retinal lesions. FAF relies autofluorescence of pigments such as lipofuscin, which in oxidative cellular damage, can accumulate in the retinal pigment epithelium.<sup>86</sup> The excessive accumulation of lipofuscin is detected on FAF as hyperfluorescence and can be associated with several types of posterior uveitis.<sup>87,88</sup> Hyper/hypo-autofluorescence can signify changes in inflammatory activity in addition to providing insights into pathogenesis of white dot syndromes.<sup>87,89-91</sup> Investigation of spatial agreement between Goldmann visual field (GVF) and FAF defects demonstrated the value of FAF in detecting anatomic change.<sup>92</sup> FAF images are interpreted subjectively by clinicians; however, Boudreault et al. demonstrated the use of quantitative autofluorescence (qAF) using a confocal

scanning laser ophthalmoscope equipped with an internal fluorescent reference.<sup>93</sup> The use of qAF showed elevated intensities in patients with acute zonal occult outer retinopathy compared to matched controls. Combination of FAF and infrared imaging with subsequent automated segmentation of lesions in PIC has been demonstrated by Ometto et al.<sup>21</sup> This allows for measurement of the total area of atrophic lesions and furthermore, the rate of expansion. This combination of multimodal imaging with automated segmentation to output quantitative metrics can be considered the next milestone in measuring inflammation in the retina.

Whilst the imaging modalities described enable assessment of various disease outcomes, changes in blood vessel characteristics are equally important in inflammatory disease. Currently available angiography techniques include FFA, Indocyanine green angiography (ICGA), and OCT angiography (OCTA). The three types of angiography allow for evaluation of changes such as vasculitis and vessel leakage, vessel nonperfusion, neovascularization, and edema. FFA, developed in the 1960s, provided significant advancement in the analysis of retinal blood flow to test for neovascularization, nonperfusion and vessel inflammation.<sup>94</sup> ICGA was developed later on in the 1990s and provides better imaging of the choroid compared to FA, due to its ability to fluoresce in the infrared wavelengths.<sup>80</sup> Both ICGA and FA have been used extensively in the assessment of posterior uveitis and detection of associated neovascularization.<sup>80,95-97</sup> The main limitation associated with these two angiographic modalities are their invasiveness. Both types involve the injection of a dye into the bloodstream which can then be used to analyse blood flow and vessel leakage. The use of dye carries the risk of anaphylactic shock which is life-threatening. OCTA involves the use of OCT technology to detect the change between consecutive scans, interpreted as blood flow.<sup>98</sup> This technique is completely non-invasive, and its use in detection of vascular flow abnormalities and neovascularization has been demonstrated in patients with uveitis.<sup>16,88,97</sup> The main benefit of using traditional angiography over OCTA is that OCTA is unable to detect vascular leakage due to the lack of an intravascular dye.<sup>97</sup> In addition to qualitative data, OCTA imaging can generate quantitative metrics such as vessel density, fractal dimension and foveal avascular zone area.<sup>99-103</sup> This relatively new angiographic technology allowing rapid, high resolution imaging shows potential to be incorporated into routine care with traditional methods of angiography being reserved for specific use cases in the future.

In summary, multi-modal imaging including OCT represents a key milestone in the assessment of retinal inflammation in clinical practice and in the development of surrogate endpoints in clinical trials. The application of machine learning techniques to image analysis, classification and automated quantification of structural change is imminent and likely to transform the monitoring of uveitis, particularly the diagnosis and monitoring of inflammatory changes of the retina and choroid.



### Looking to the Future: Integrated, Whole-eye Approaches to Assessing Intraocular Inflammation

One of the challenges of assessing uveitis over time is that it may not fit neatly into one anatomical subtype, and indeed the anatomical site of predominant inflammation may change over time.<sup>104</sup> Over the years a number of composite measures of inflammation have been proposed,<sup>105,106</sup> such as Pato et al.'s uveitis disease activity index (UVEDAI).<sup>107</sup> Most of these have continued to be dominated by clinically assessed features, with minimal use of objective, instrument-based measures with the exception of OCT for macular oedema.<sup>107</sup>

The aspiration is however to move to a holistic approach which combines 'whole eye' instrument-based assessment of inflammation with patient-reported outcome measures (PROMs).<sup>107,108</sup> The value of PROMs is increasingly recognised, with scores such as the NEI Visual Function Questionnaire 25 being used as an outcome measure in clinical trials, but so far PROMs are still under-utilised in routine clinical care.<sup>108</sup> The development of a core outcome set for clinical trials also supports the inclusion of PROMs as key indicators of disease activity.<sup>9</sup> Further work surrounding correlation of PROMs with functional and structural markers may enable more accurate holistic assessment. The use of recent work from Llorenç et al. describes an intraocular inflammation composite score based on four anterior and posterior segment image acquisition protocols per eye using SS-OCT.<sup>33</sup> They studied 224 eyes with uveitis (165 active and 59 inactive) and 38 eyes from 19 healthy controls. SS-OCT-derived biomarkers were ranked based on discriminatory power, with clinician assessment being the reference standard. The most discriminating SS-OCT biomarkers were the number of anterior chamber hyperreflective dots (anterior), high-definition vitreous intensity index (intermediate) and averaged thickened retinal index (posterior). The composite score was highly discriminant between active and inactive, and between active and healthy eyes (means 2.06 SD 1.86, 0.93 SD 0.44, and 0.96 SD 0.38, respectively, both *p* and Mann-Whitney *U*). Further validation would include sensitivity to change analysis and wider multicentric evaluation. Whilst these 'whole eye' approaches are attractive, there are challenges about turning this into a single composite score including how the relative contributions (e.g. from different parts of the eye) should be weighted. Having a single index of activity may be valuable but needs to be accompanied by those measures of site-specific disease activity on which it is based so as to support better, targeted treatment decisions.

### Conclusion

Assessment of inflammatory activity within the eye, although challenging, is vital in ensuring early initiation and adjustment of uveitis therapies. The advent of OCT has revolutionised ophthalmic practice through its ability to provide high resolution, non-invasive imaging of the whole ocular axis. OCT, as a key technique in multimodal imaging, yields important qualitative and quantitative data to measure inflammatory activity in the retina and vitreous. The importance of standardised and comparable measures of inflammation is clear, which prompted the

transition from qualitative assessment, to semi-quantitative grading scales. This represented the first shift in practice towards the end goal of biologically and functionally relevant surrogate markers of disease. The key challenge with clinical grading scales is their subjective, clinician-dependent nature which results in interobserver variation. Additionally, clinical assessment is unable to capture certain aspects of inflammatory changes such as retinal structure, fluid accumulation, vascular leakage and accurate assessment of longitudinal progression of chorioretinal lesions. The introduction of multimodal imaging including OCT represents the second shift in measuring inflammation with the potential for objective, instrument based measures of disease. The next steps in forming reliable surrogate markers of disease are already underway, with a focus on developing methods of image quantification through existing metrics, but also algorithm oriented novel techniques. In conjunction with the development of core outcome sets in uveitis, the benefits of instrument based measures in broad terms are two fold. First, these objective, quantitative measures of disease enable direct comparison of studies using reliable, relevant endpoints in clinical trials. Second, clinicians will have more reliable tools for early detection of inflammatory exacerbations and to guide decisions surrounding the choice and timing of treatments. This third transition in grading inflammation, towards automated, image based measures of disease has the potential to significantly enhance both drug development and clinical practice.

### Disclosure statement

VL: AbbVie (G, C), UCB (C), Alimera (C), Allergan (C).

### Funding

Dr Keane is supported by a Moorfields Eye Charity Career Development Award (R190028A) and a UK Research & Innovation Future Leaders Fellowship (MR/T019050/1). V.Llorenç & A.Serrano funding from AbbVie Inc., Lake Bluff, Illinois, USA; grant number IIS 11329 (SA-000805); Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto de Salud Carlos III & FEDER funds "Otra Manera de Hacer Europa", Spain, EU, grant number PI17/00316; OFTARED, Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS RD12/0034/0005), and Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR 2017-20).

### ORCID

Aditya U Kale MBChB  <http://orcid.org/0000-0002-2186-1446>  
Alastair K Denniston  <http://orcid.org/0000-0001-7849-0087>

### References

1. Durrani OM, Meads CA, Murray PI. Uveitis: a potentially blinding disease. *Ophthalmologica*. 2004;218(4):223–236. doi:10.1159/000078612.
2. Williams GJ, Brannan S, Forrester JV, et al. The prevalence of sight-threatening uveitis in Scotland. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(1):33–36. doi:10.1136/bjo.2006.101386.
3. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California: the Northern California epidemiology of uveitis study. *Ophthalmology*. 2004;111(3):491–500. doi:10.1016/j.ophtha.2003.06.014.

4. Jones NP. The Manchester uveitis clinic: the first 3000 patients—epidemiology and casemix. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23(2):118–126. doi:10.3109/09273948.2013.855799.
5. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):509–516.
6. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International uveitis study group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol.* 1987;103(2):234–235. doi:10.1016/S0002-9394(14)74235-7.
7. Denniston AK, Holland GN, Kides A, et al. Heterogeneity of primary outcome measures used in clinical trials of treatments for intermediate, posterior, and panuveitis. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1): doi:10.1186/s13023-015-0318-6.
8. Denniston AK, Keane PA, Srivastava SK. Biomarkers and surrogate endpoints in uveitis: the impact of quantitative imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(6):BIO131–BIO140. doi:10.1167/iovs.17-21788.
9. Tallouzi MO, Mathers JM, Moore DJ, et al. Development of a core outcome set for clinical trials in non-infectious uveitis of the posterior segment. *Ophthalmology.* 2021 January 28;128(8):1209–1221. doi:10.1016/j.ophtha.2021.01.022. Published online.
10. Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P. Signs and symptoms of uveitis. I. Anterior uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1959;47(5 Pt 2):155–170. doi:10.1016/S0002-9394(14)78239-X.
11. Kimura SJ, Thygeson P, Hogan MJ. Signs and symptoms of uveitis. II. Classification of the posterior manifestations of uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1959;47(5 Pt 2):171–176. doi:10.1016/S0002-9394(14)78240-6.
12. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology.* 1985;92(4):467–471. doi:10.1016/S0161-6420(85)34001-0.
13. Tugal-Tutkun I, Herbolt CP, Khairallah M. Angiography Scoring for Uveitis Working Group (ASUWOG). Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). *Int Ophthalmol.* 2010;30(5):539–552. doi:10.1007/s10792-008-9263-x.
14. Tugal-Tutkun I, Herbolt CP, Khairallah M, Mantovani A. Interobserver agreement in scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18(5):385–389. doi:10.3109/09273948.2010.489730.
15. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254(5035):1178–1181. doi:10.1126/science.1957169.
16. Invernizzi A, Cozzi M, Staurengi G. Optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography in uveitis: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2019;47(3):357–371. doi:10.1111/ceo.13470.
17. Onal S, Tugal-Tutkun I, Neri P, P Herbolt C. Optical coherence tomography imaging in uveitis. *Int Ophthalmol.* 2014;34(2):401–435. doi:10.1007/s10792-013-9822-7.
18. Marchese A, Agarwal A, Moretti AG, et al. Advances in imaging of uveitis. *Ther Adv Ophthalmol.* 2020;12:2515841420917781. doi:10.1177/2515841420917781.
19. Knickelbein JE, Sen N. Multimodal imaging of the white dot syndromes and related diseases. *NIH Public Access.* 2016;7: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4959777/
20. Terheyden JH, Ometto G, Montesano G, et al. Automated quantification of posterior vitreous inflammation: optical coherence tomography scan number requirements. *Sci Rep.* 2021;11(1):3271. doi:10.1038/s41598-021-82786-0.
21. Ometto G, Montesano G, Sadeghi Afegh S, et al. Merging information from infrared and autofluorescence fundus images for monitoring of chorioretinal atrophic lesions. *Transl Vis Sci Technol.* 2020;9(9):38. doi:10.1167/tvst.9.9.38.
22. Bonfili AA, Damico FM, Curi ALL, Orefice F. Intermediate uveitis. *Semin Ophthalmol.* 2005;20(3):147–154. doi:10.1080/08820530500232035.
23. Kempen JH, Ganesh SK, Sangwan VS, Rathinam SR. Interobserver agreement in grading activity and site of inflammation in eyes of patients with uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(6):813–818.e1. doi:10.1016/j.ajo.2008.06.004.
24. Davis JL, Madow B, Cornett J, et al. Scale for photographic grading of vitreous haze in uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(5):637–641.e1. doi:10.1016/j.ajo.2010.05.036.
25. Herbolt CP Jr, Tugal-Tutkun I, Neri P, Pavésio C, Onal S, LeHoang P. Failure to integrate quantitative measurement methods of ocular inflammation hampers clinical practice and trials on new therapies for posterior uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33(4):263–277. doi:10.1089/jop.2016.0089.
26. Herbolt CP, Tugal-Tutkun I. The importance of quantitative measurement methods for uveitis: laser flare photometry endorsed in Europe while neglected in Japan where the technology measuring quantitatively intraocular inflammation was developed. *Int Ophthalmol.* 2017;37(3):469–473. doi:10.1007/s10792-016-0253-0.
27. Keane PA, Karampelas M, Sim DA, et al. Objective measurement of vitreous inflammation using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2014;121(9):1706–1714. doi:10.1016/j.ophtha.2014.03.006.
28. Liu X, Hui BTK, Way C, et al. Noninvasive instrument-based tests for detecting and measuring vitreous inflammation in uveitis: a systematic review. *Ocul Immunol Inflamm.* October 6 2020;1–12. doi:10.1080/09273948.2020.1799038. Published online.
29. Keane PA, Balaskas K, Sim DA, et al. Automated analysis of vitreous inflammation using spectral-domain optical coherence tomography. *Transl Vis Sci Technol.* 2015;4(5):A. doi:10.1167/tvst.4.5.A.
30. Sreekantam S, Macdonald T, Keane PA, Sim DA, Murray PI, Denniston AK. Quantitative analysis of vitreous inflammation using optical coherence tomography in patients receiving sub-Tenon's triamcinolone acetonide for uveitic cystoid macular oedema. *British J Ophthalmol.* 2017;101(2):175–179. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-308008.
31. Zarranz-Ventura J, Keane PA, Sim DA, et al. Evaluation of objective vitritis grading method using optical coherence tomography: influence of phakic status and previous vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2016;161:172–180.e1–e4. doi:10.1016/j.ajo.2015.10.009.
32. Saito M, Barbazetto IA, Spaide RF. Intravitreal cellular infiltrate imaged as punctate spots by spectral-domain optical coherence tomography in eyes with posterior segment inflammatory disease. *Retina.* 2013;33(3):559–565. doi:10.1097/IAE.0b013e31826710ea.
33. Llorenç V, Serrano AR, Mesquida M, et al. Swept-source optical coherence tomography objective composite activity score for uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(7):756–764. doi:10.1111/aos.14739. aos.14739.
34. Sadda SR, Keane PA, Ouyang Y, Updike JF, Walsh AC. Impact of scanning density on measurements from spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(2):1071–1078. doi:10.1167/iovs.09-4325.
35. Montesano G, Way CM, Ometto G, et al. Optimizing OCT acquisition parameters for assessments of vitreous haze for application in uveitis. *Sci Rep.* 2018;8(1):1648. doi:10.1038/s41598-018-20092-y.
36. Lee H, Kim S, Chung H, Chan Kim H. Automated quantification of vitreous hyperreflective foci and vitreous haze using optical coherence tomography in uveitis patients. *Retina.* Published online April 12, 2021;41(11):2342–2350. doi:10.1097/IAE.0000000000003190.
37. Doro D, Manfrè A, Deligianni V, Secchi AG. Combined 50- and 20-MHz frequency ultrasound imaging in intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(5):953–955. doi:10.1016/j.ajo.2005.11.048.



38. Häring G, Nölle B, Wiechens B. Ultrasound biomicroscopic imaging in intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(6):625–629. doi:10.1136/bjo.82.6.625.
39. Oksala A. Ultrasonic findings in the vitreous space in patients with detachment of the retina. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1977;202(3):197–204. doi:10.1007/BF00407869.
40. Madow B, Galor A, Feuer WJ, Altaweel MM, Davis JL. Validation of a photographic vitreous haze grading technique for clinical trials in uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(2):170–176.e1. doi:10.1016/j.ajo.2011.01.058.
41. Passaglia CL, Arvaneh T, Greenberg E, Richards D, Madow B. Automated method of grading vitreous haze in patients with uveitis for clinical trials. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7(2):10. doi:10.1167/tvst.7.2.10.
42. Wintergerst MWM, Liu X, Terheyden JH, et al. Structural endpoints and outcome measures in uveitis. *Ophthalmologica*. 2021 June 1;244(5):465–479. doi:10.1159/000517521. Published online.
43. Rothova A, Suttrop-Van Schulten MSA, Treffers F, et al. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *The British Journal of Ophthalmology*. 1996;80:332–336. doi:10.1136/bjo.80.4.332.
44. Accorinti M, Okada AA, Smith JR, Gilardi M. Epidemiology of macular edema in uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(2):169–180. doi:10.1080/09273948.2019.1576910.
45. Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E, et al. Patterns of macular edema in patients with uveitis: qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004;111(5):946–953. doi:10.1016/j.ophtha.2003.08.037.
46. Sugar EA, Jabs DA, Altaweel MM, et al. Identifying a clinically meaningful threshold for change in uveitic macular edema evaluated by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(6):1044–1052.e5. doi:10.1016/j.ajo.2011.05.028.
47. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(8):1019–1029. doi:10.1001/archophth.1995.0110008071031.
48. Kiss CG, Barisani-Asenbauer T, Maca S, Richter-Muesch S, Radner W. Reading performance of patients with uveitis-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(4):620–624. doi:10.1016/j.ajo.2006.05.001.
49. Munk M, Kiss C, Huf W, et al. Therapeutic interventions for macular diseases show characteristic effects on near and distance visual function. *Retina*. 2013;33(9):1915–1922. doi:10.1097/IAE.0b013e318285cc0c.
50. Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, et al. Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology*. 2011;118(10):1916–1926. doi:10.1016/j.ophtha.2011.07.027.
51. Bélair ML, Kim SJ, Thorne JE, et al. Incidence of cystoid macular edema after cataract surgery in patients with and without uveitis using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):128–135.e2. doi:10.1016/j.ajo.2009.02.029.
52. Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(5):545–553. doi:10.1001/archophthol.2010.339.
53. Antcliff RJ, Stanford MR, Chauhan DS, et al. Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology*. 2000;107(3):593–599. doi:10.1016/S0161-6420(99)00087-1.
54. Ossewaarde-van Norel J, Camfferman LP, Rothova A. Discrepancies between fluorescein angiography and optical coherence tomography in macular edema in uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(2):233–239. doi:10.1016/j.ajo.2012.02.003.
55. Kempen JH, Sugar EA, Jaffe GJ, et al. Fluorescein angiography versus optical coherence tomography for diagnosis of uveitic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1852–1859. doi:10.1016/j.ophtha.2013.01.069.
56. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):903–912. doi:10.1001/archophth.123.7.903.
57. Keane PA, Allie M, Turner SJ, et al. Characterization of birdshot chorioretinopathy using extramacular enhanced depth optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(3):341–350. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.1724.
58. Goldenberg D, Hahot-Wilner Z, Loewenstein A, Goldstein M. Spectral domain optical coherence tomography classification of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Retina*. 2012;32(7):1403–1410. doi:10.1097/IAE.0b013e318234c4fc.
59. Gallagher MJ, Yilmaz T, Cervantes-Castañeda RA, Foster CS. The characteristic features of optical coherence tomography in posterior uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(12):1680–1685. doi:10.1136/bjo.2007.124099.
60. Pichi F, Invernizzi A, Tucker WR, Munk MR. Optical coherence tomography diagnostic signs in posterior uveitis. *Prog Retin Eye Res*. 2020;75:100797. doi:10.1016/j.preteyeres.2019.100797.
61. Zicarelli F, Mantovani A, Preziosa C, Staurengi G. Multimodal imaging of multiple evanescent white dot syndrome: a new interpretation. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(5):814–820. doi:10.1080/09273948.2019.1635169.
62. Chen SN, Hwang JF. Optical coherence tomographic and clinical characteristics in patients of punctate inner choroidopathy associated with zonal outer retinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22(4):263–269. doi:10.3109/09273948.2013.844264.
63. Madhusudhan S, Keane PA, Denniston AK. Adjunctive use of systematic retinal thickness map analysis to monitor disease activity in punctate inner choroidopathy. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2016;6(1). doi:10.1186/s12348-016-0073-4.
64. Invernizzi A, Mapelli C, Viola F, et al. CHOROIDAL GRANULOMAS VISUALIZED BY ENHANCED DEPTH IMAGING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. *Retina*. 2015;35(3):525–531. doi:10.1097/iae.0000000000000312.
65. Invernizzi A, Agarwal A, Mapelli C, Nguyen QD, Staurengi G, Viola F. LONGITUDINAL FOLLOW-UP OF CHOROIDAL GRANULOMAS USING ENHANCED DEPTH IMAGING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. *Retina*. 2017;37(1):144–153. doi:10.1097/IAE.0000000000001128.
66. Nakayama M, Keino H, Okada AA, et al. ENHANCED DEPTH IMAGING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY OF THE CHOROID IN VOGT-KOYANAGI-HARADA DISEASE. *Retina*. 2012;32(10):2061–2069. doi:10.1097/iae.0b013e318256205a.
67. Mehta H, Sim DA, Keane PA, et al. Structural changes of the choroid in sarcoid- and tuberculosis-related granulomatous uveitis. *Eye*. 2015;29(8):1060–1068. doi:10.1038/eye.2015.65.
68. Tian M, Tappeiner C, Zinkernagel MS, Huf W, Wolf S, Munk MR. Evaluation of vascular changes in intermediate uveitis and retinal vasculitis using swept-source wide-field optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. 2019;103:1289–1295.
69. Maruko I, Iida T, Sugano Y, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina*. 2011;31(3):510–517. doi:10.1097/IAE.0b013e3181ee0553.
70. Agrawal R, Li LKH, Nakhate V, Khandelwal N, Mahendradas P. Choroidal vascularity index in Vogt-Koyanagi-Harada disease: an EDI-OCT derived tool for monitoring disease progression. *Transl Vis Sci Technol*. 2016;5(4):7. doi:10.1167/tvst.5.4.7.
71. Dastiridou AI, Bousquet E, Kuehlewein L, et al. Choroidal imaging with swept-source optical coherence tomography in patients with birdshot chorioretinopathy: choroidal reflectivity and thickness. *Ophthalmology*. 2017;124(8):1186–1195. doi:10.1016/j.ophtha.2017.03.047.
72. Malamas A, Dervenis N, Kilintzis V, Chnrioti A, Topouzis F. Inter- and intraobserver repeatability and reproducibility of choroidal thickness measurements using two different methods. *Int Ophthalmol*. 2019;39(5):1061–1069. doi:10.1007/s10792-018-0909-z.



73. Rahman W, Chen FK, Yeoh J, Patel P, Tufail A, Da Cruz L. Repeatability of manual subfoveal choroidal thickness measurements in healthy subjects using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(5):2267–2271. doi:10.1167/iovs.10-6024.
74. Shao L, Xu L, Chen CX, et al. Reproducibility of subfoveal choroidal thickness measurements with enhanced depth imaging by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(1):230–233. doi:10.1167/iovs.12-10351.
75. Kim JS, Knickelbein JE, Jaworski L, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in uveitis: an intravitreal and inter-observer reproducibility study. *Am J Ophthalmol.* 2016;164:49–56. doi:10.1016/j.ajo.2016.01.004.
76. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(1):261–266. doi:10.1167/iovs.11-8782.
77. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):5121–5129. doi:10.1167/iovs.11-7364.
78. Usui S, Ikuno Y, Akiba M, et al. Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(4):2300–2307. doi:10.1167/iovs.11-8383.
79. Pichi F, Sarraf D, Arepalli S, et al. The application of optical coherence tomography angiography in uveitis and inflammatory eye diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2017;59:178–201. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.04.005.
80. Herbert CP Jr, Tugal-Tutkun I, Mantovani A, Neri P, Khairallah M, Pappasavas I. Advances and potential new developments in imaging techniques for posterior uveitis Part 2: invasive imaging methods. *Eye.* 2021;35(1):52–73. doi:10.1038/s41433-020-1072-0.
81. Cho H, Pillai P, Nicholson I, Sobrin L. Inflammatory pupillitis in uveitis: response to treatment and use of optic nerve optical coherence tomography for monitoring. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24(2):194–206. doi:10.3109/092737948.2014.991041.
82. Zarei M, Abdollahi A, Darabeigi S, et al. An investigation on optic nerve head involvement in Fuchs uveitis syndrome using optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(12):2421–2427. doi:10.1007/s00417-018-4125-3.
83. Moore DB, Jaffe GJ, Asrani S. Retinal nerve fiber layer thickness measurements: uveitis, a major confounding factor. *Ophthalmology.* 2015;122(3):511–517. doi:10.1016/j.ophtha.2014.09.008.
84. Bellocq D, Maucourt-Boulch D, Kodjikian L, Denis P. Correlation in retinal nerve fibre layer thickness in uveitis and healthy eyes using scanning laser polarimetry and optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2016. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-308539. Published online 2016.
85. Ueno S, Kawano K, Ito Y, et al. NEAR-INFRARED REFLECTANCE IMAGING IN EYES WITH ACUTE ZONAL OCCULT OUTER RETINOPATHY. *Retina.* 2015;35(8):1521–1530. doi:10.1097/IAE.0000000000000502.
86. Spaide RF. Fundus autofluorescence and age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2003;110(2):392–399. doi:10.1016/S0161-6420(02)01756-6.
87. Durrani K, Foster CS. Fundus autofluorescence imaging in posterior uveitis. *Semin Ophthalmol.* 2012;27(5-6):228–235. doi:10.3109/08820538.2012.711414.
88. Tugal-Tutkun I, Herbert CP Jr, Mantovani A, Neri P, Khairallah M. Advances and potential new developments in imaging techniques for posterior uveitis. Part 1: noninvasive imaging methods. *Eye.* 2021;35(1):33–51. doi:10.1038/s41433-020-1063-1.
89. Haen SP, Spaide RF. Fundus autofluorescence in multifocal choroiditis and panuveitis. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(5):847–853. doi:10.1016/j.ajo.2008.01.008.
90. Koizumi H, Pozzoni MC, Spaide RF. Fundus autofluorescence in birdshot chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2008;115(5):e15–e20. doi:10.1016/j.ophtha.2008.01.025.
91. Hashimoto H, Kishi S. Ultra-wide-field fundus autofluorescence in multiple evanescent white dot syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(4):698–706.e1. doi:10.1016/j.ajo.2015.01.015.
92. Jack LS, Agarwal A, Sepah YJ, Nguyen QD. Spatial agreement between Goldmann visual field defects and fundus autofluorescence in patients with birdshot chorioretinopathy. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2016;6(1):18. doi:10.1186/s12348-016-0085-0.
93. Boudreaux KA, Schuerch K, Zhao J, et al. Quantitative autofluorescence intensities in acute zonal occult outer retinopathy vs healthy eyes. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(12):1330–1338. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.4499.
94. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation.* 1961;24:82–86. doi:10.1161/01.CIR.24.1.82.
95. Agrawal RV, Biswas J, Gunasekaran D. Indocyanine green angiography in posterior uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(4):148–159. doi:10.4103/0301-4738.112159.
96. Herbert CP. Fluorescein and indocyanine green angiography for uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009;16(4):168–187. doi:10.4103/0974-9233.58419.
97. Pichi F, Sarraf D, Morara M, Mazumdar S, Neri P, Gupta V. Pearls and pitfalls of optical coherence tomography angiography in the multimodal evaluation of uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2017;7(1):20. doi:10.1186/s12348-017-0138-z.
98. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res.* 2018;64:1–55.
99. Kashani AH, Chen CL, Gahn JK, et al. Optical coherence tomography angiography: a comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res.* 2017;60:66–100.
100. Waizel M, Todorova MG, Terrada C, LeHoang P, Massamba N, Bodaghi B. Superficial and deep retinal foveal avascular zone OCTA findings of non-infectious anterior and posterior uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(10):1977–1984. doi:10.1007/s00417-018-4057-y.
101. Tan ACS, Tan GS, Denniston AK, et al. An overview of the clinical applications of optical coherence tomography angiography. *Eye.* 2018;32(2):262–286. doi:10.1038/eye.2017.181.
102. Shalhalee A, Peñkianaki M, Hsu J, Ho AC. Measurement of foveal avascular zone dimensions and its reliability in healthy eyes using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol.* 2016;161:50–55.e1. doi:10.1016/j.ajo.2015.09.026.
103. Kim AY, Rodger DC, Shahidzadeh A, et al. Quantifying retinal microvascular changes in uveitis using spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol.* 2016;171:101–112. doi:10.1016/j.ajo.2016.08.035.
104. Khairallah M. Are the standardization of the uveitis nomenclature (sun) working group criteria for codifying the site of inflammation appropriate for all uveitis problems? Limitations of the sun working group classification. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18(1):2–4. doi:10.3109/092737940903348835.

105. Stolk-Vos AC, Kasigar H, Nijmeijer KJ, et al. Outcomes in patients with chronic uveitis: which factors matter to patients? A qualitative study. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):125. doi:10.1186/s12886-020-01388-y.
106. Sheppard J, Joshi A, Betts KA, et al. Effect of adalimumab on visual functioning in patients with noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis in the VISUAL-1 and VISUAL-2 trials. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(6):511–518. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.0603.
107. Pato E, Martín-Martínez MA, Castelló A, et al. Development of an activity disease score in patients with uveitis (UVEDA1). *Rheumatol Int.* 2017;37(4):647–656. doi:10.1007/s00296-016-3593-1.
108. Braithwaite T, Calvert M, Gray A, Pesudovs K, Denniston AK. The use of patient-reported outcome research in modern ophthalmology: impact on clinical trials and routine clinical practice. *Patient Relat Outcome Meas.* 2019;10:9–24. doi:10.2147/PROM.S162802.