

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud



MOPAR: “Manifestaciones oculares en pacientes con artritis reumatoide”

Tesis para obtener el grado de:

Especialista en Oftalmología

presenta:

Ivonne Joceyn Rivera Alvarado

Director y co-director de tesis:

Dr. Alejandro Rodríguez García

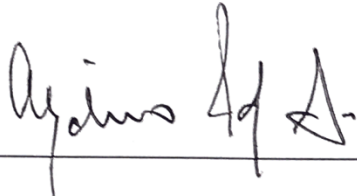
Monterrey, Nuevo León, México

2, Octubre, 2019

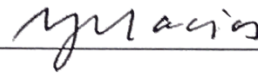
Los Integrantes del Comité aprueban la tesis de la Dra. Ivonne Jocelyn Rivera Alvarado, que presenta para cubrir el requisito parcial de obtención del grado de:

ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

Comité de Tesis



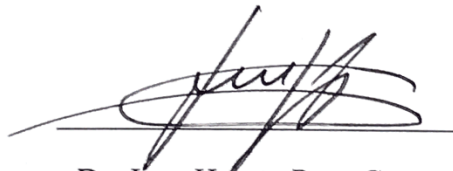
Dr. Alejandro Rodríguez García
Director de Comité de Sinodales



Dra. Yolanda Macías Rodríguez
Sinodal



Dr. Carlos Álvarez Guzmán
Sinodal



Dr. Juan Homar Paez Garza

Director Académico del programa en Oftalmología

1.0 ÍNDICE

2.0	LISTA DE ABREVIATURAS	5
3.0	SÍNTESIS (Resumen, abstract)	7
4.0	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
5.0	ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	17
5.1.	Antecedentes.....	17
5.2.	Justificación	20
6.0	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN OBJETIVOS E HIPOTESIS	21
6.1.	Pregunta de investigación	21
6.2.	Objetivo Principal	21
6.3.	Objetivos Secundarios.....	21
6.4.	Hipótesis.....	¡Error! Marcador no definido.
6.4.1	Hipotesis Nula.....	¡Error! Marcador no definido.
6.4.2	Hipotesis Alterna	¡Error! Marcador no definido.
7.0	DISEÑO DEL ESTUDIO	¡Error! Marcador no definido.
7.1.	Descripción del estudio	22
7.2.	Fundamento o Justificación de placebo.....	¡Error! Marcador no definido.
7.3.	Fundamentos para el diseño del estudio	¡Error! Marcador no definido.
7.4.	Fundamentos para la dosis y el esquema de tratamiento	¡Error! Marcador no definido.
7.5.	Fundamentos para la población de pacientes.....	¡Error! Marcador no definido.
7.6.	Elección de tratamiento	¡Error! Marcador no definido.
7.7.	Control con placebo	¡Error! Marcador no definido.
7.8.	Fundamento para los factores de estratificación	¡Error! Marcador no definido.
7.9.	Fundamento para la obtención de muestras de biológicas (tejidos)	¡Error! Marcador no definido.
7.10.	Fundamento para muestreo de sangre para los biomarcadores.....	¡Error! Marcador no definido.
7.11.	Fundamento para las evaluaciones de los resultados notificados por el paciente	¡Error! Marcador no definido.
8.0	MATERIALES Y MÉTODOS	¡Error! Marcador no definido.
8.1.	Pacientes	¡Error! Marcador no definido.
8.2.	Criterios de Inclusión	22
8.3.	Criterios de Exclusión	22

8.4. Visitas	22
8.5. EVALUACIONES DEL ESTUDIO.....	¡Error! Marcador no definido.
8.5.1 Formas de consentimiento informado y registro de selección	¡Error! Marcador no definido.
8.5.2 Historia clínica y datos demográficos	¡Error! Marcador no definido.
8.5.3 Exploraciones físicas	¡Error! Marcador no definido.
8.5.4 Signos vitales	¡Error! Marcador no definido.
9.0 METODOLOGÍA	¡Error! Marcador no definido.
9.1. Metodología de la Investigación	¡Error! Marcador no definido.
9.2. VARIABLES	¡Error! Marcador no definido.
9.3. Cuadro de Variables	23
9.4. TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	¡Error! Marcador no definido.
9.4.1 Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables .	¡Error! Marcador no definido.
9.4.2 Programas a utilizar para análisis de datos.	¡Error! Marcador no definido.
10.0 CONSIDERACIONES ÉTICAS	¡Error! Marcador no definido.
10.1. Cumplimiento con las leyes y regulaciones	¡Error! Marcador no definido.
10.2. Consentimiento informado	¡Error! Marcador no definido.
10.3. Comité de Ética	¡Error! Marcador no definido.
10.4. Confidencialidad	¡Error! Marcador no definido.
11.0 RIESGOS PREVISIBLES Y PROBABLES	¡Error! Marcador no definido.
12.0 PROTECCIÓN FRENTE AL RIESGO FÍSICO Y/O EMOCIONAL .	¡Error! Marcador no definido.
13.0 BIBLIOGRAFÍA	66

2.0 DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis padres, por su apoyo en el logro de mis metas y sueños, por su sabiduría y buenos consejos en los tiempos difíciles, por su amor, cariño y enseñanzas. Así mismo quiero agradecerles por siempre creer en mí, impulsarme y siempre estar ahí.

Agradezco a mis maestros, que durante la especialidad me compartieron sus conocimientos, tuvieron paciencia y mano firme para así superarme cada día, aprender las patologías, confortar y tratar bien a mis pacientes. Les doy las gracias por dedicr su tiempo y esfuerzo a hacer de mí una oftalmóloga y buscar siempre crecer y aportar a la medicina. De todo corazón, muchas gracias.

Dedico también esta tesis a quienes me ayudaron a construirla, el Dr. Luis Alberto Rodríguez Gutierrez y al Dr. Antonio Jaime Villarreal Gonzalez, sin ellos, no hubiera sido posible, así como mi asesor estadísta MSP César Eduardo Luna Gurrola.

Gracias a mis co-residentes, en especial a Dra. Christine López Yang, Dra. Denise Carolina Mendoza Zamora y Dra. Nallely Rubí Morales Mancillas, que siempre estuvieron dando su apoyo y amor.

3.0 LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado	Abreviatura	Significado
AR	Artritis reumatoide	TRPL	Tiempo de ruptura de la película lagrimal
SS	Síndrome de Sjögren	DGM	Disfunción de las glándulas de meibonio
LES	Lupus Eritematoso sistémico	QPS	Queratopatía punteada superficial
Anti-CCP	Anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico	SLK	Queratitis límbica superior
PCR	Proteína C reactiva	PUK	Queratitis ulcerativa periférica
ANA's	Anticuerpos antinucleares	EPR	Epitelio pigmentario de la retina
PIO	Presión intraocular	DMRE	Degeneración macular relacionada a la edad
GPAA	Glaucoma primario de ángulo abierto	DM	Diabetes Mellitus

4.0 GLOSARIO

1. **Adelgazamiento estromal:** se refiere a la pérdida de el grosor estromal corneal.
2. **Agudeza visual mejor corregida:** se refiere a la agudeza visual con los lentes calculados el día de la consulta mediante el uso de un foróptero.
 - **Agudeza visual mejor corregida inicial:** es la tomada en la primera consulta en la que el paciente cuente con el diagnóstico de artritis reumatoide.
 - **Agudeza visual mejor corregida final:** es la tomada en la última consulta.
3. **Blefaritis:** inflamación de los párpados clasificada en anterior, posterior, mixta.
4. **Catarata:** se refiere a opacidad del cristalino, clasificada en nuclear, cortical y/o subcapsular.
5. **Edad:** se refiere al total de años pasados, entre la fecha del nacimiento y el momento del estudio.
6. **Epiteliopatía en parches:** se refiere a queratopatía punteada superficial que es confluyente.
7. **Epiescleritis:** inflamación de la epiesclera que puede ser simple o nodular.
8. **Escleritis:** inflamación de la esclera que puede ser anterior y posterior, difusa, nodular, necrotizante.
9. **Defecto epitelial persistente:** se refiere a defecto en la continuidad del epitelio que no responde a tratamiento.
10. **Diabetes Mellitus:** se refiere al aumento patológico de los niveles de glucosa en sangre con una glucosa en ayuno mayor de 126 mg/dl. Se divide en tipo 1 y tipo 2.
11. **Diagnóstico:** (unidad primaria) se refiere al análisis que se realiza para determinar cualquier situación, siendo éste el de artritis reumatoide.
12. **Glaucoma:** es una neuropatía óptica característica consistente con la remodelación de los elementos conectivos de la cabeza del nervio óptico y con pérdida del tejido nervioso asociado son el desarrollo eventual de cambios distintivos en el campo visual. Siendo su principal factor de riesgo la presión intraocular elevada. ⁸
13. **Hipertensión arterial:** se refiere al aumento patológico de la fuerza que ejerce la sangre sobre el endotelio vascular, con una presión mayor a 120/80 mm/Hg.

14. **Hipotiroidismo:** enfermedad que se caracteriza por la disminución de la actividad funcional de la glándula tiroidea y el descenso de secreción de hormonas tiroideas; provoca disminución del metabolismo basal, cansancio, sensibilidad al frío y, en la mujer, alteraciones menstruales.
15. **Hipertiroidismo:** Enfermedad que se caracteriza por el aumento de la actividad funcional de la glándula tiroidea y el exceso de secreción de hormonas tiroideas; provoca bocio, hiperactividad, taquicardia y ojos saltones, entre otros síntomas.
16. **Leucoma:** cicatriz corneal, que puede ubicarse central, paracentral, periférica.
17. **Maculopatía por hidroxiclороquina:** Cambios típicos clínicos en la macula, así como en el OCT y en los campos visuales asociados a la ingesta de hidroxiclороquina.⁹
18. **Manifestaciones oculares:** se refieren a las patologías oculares que se presentan en los pacientes con artritis reumatoide según la bibliografía. Se evaluará la presencia o ausencia de esta, su grado (cuando aplique) y el tiempo en que se presentaron, tomando como referencia el momento del diagnóstico como el punto cero.^{1,2,3,4,5}
19. **Motivo de consulta:** se refiere a la causa por la cual el paciente acude a su consulta por primera vez.
20. **Ojo seco:** es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular, que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y que va acompañada de síntomas oculares, en la que la inestabilidad e hiperosmolaridad de la superficie ocular, la inflamación y daño de la superficie ocular, y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos.⁶
21. **Pterigión:** se refiere a crecimiento anormal por inflamación de tejido de la conjuntiva nasal sobre la córnea. Puede ser grado I a IV, nasal y/o temporal.
22. **Presión intraocular:** se refiere a la presión que ejerce el contenido líquido intraocular en las paredes del ojo. Se mide en milímetros de mercurio (mmHg) con un tonómetro de Goldman y se consideran normales en un rango de 10-21 mm Hg.
23. **Pseudofaquia:** Presencia de un lente intraocular en lugar del cristalino.
24. **Queratitis límbica superior:** se refiere a la inflamación de la conjuntiva, limbo y córnea de la zona superior. Se mide con verde de lisamina y se expresa de 1 a 4 + dependiendo su severidad.¹²
25. **Queratocono:** se refiere a una ectasia corneal en forma de cono asociado a disminución del grosor corneal.
26. **Queratopatía punteada superficial:** se refiere a pérdida en forma de puntillero del epitelio corneal, observada mediante la tinción con fluoresceína.
27. **Queratitis ulcerativa periférica:** es una forma de inflamación unilateral en forma de media luna, que abarca la córnea yuxtalimbal y se caracteriza por adelgazamiento sectorial del área afectada, acompañada de un defecto epitelial y pérdida progresiva del estroma corneal. Suele asociarse a enfermedades autoinmunes.⁷

28. **Sexo:** se refiere a asignación sexual brindada por los cromosomas sexuales en el individuo. Divido en masculino y femenino.
29. **Schirmer I modificado (con anestesia tópica):** se refiere a la secreción de lágrima expresada en milímetros. Se considera anormal cuando es menor a 10 mm en 5 minutos de estudio.
30. **Sicca Score:** (tinción de fluoresceína + verde de lisamina, basado en la ARA) se refiere a un score a base de tinciones para la superficie ocular, se considera diagnóstico de SS con un resultado >3, la puntuación máxima es 12. ^{16,17}
31. **Síndrome de Sjögren:** es una exocrinopatía en la que las glándulas lagrimales y salivales, así como otros órganos, son objeto de un proceso inflamatorio autoinmune.
32. **Simblefarón:** se refiere a una adherencia entre la conjuntiva tarsal y bulbar.
33. **Tiempo de evolución de la Artritis Reumatoide:** cantidad de tiempo que abarca desde el momento del diagnóstico de la artritis reumatoide hasta la última consulta.
34. **Tiempo de seguimiento:** cantidad de tiempo que abarca desde la primera hasta la última consulta.
35. **Tiempo de ruptura lagrimal** se refiere al tiempo en el cual se pierde la integridad de la película lagrimal se considera normal >10 segundos.
36. **Úlcera corneal:** se refiere a la pérdida de continuidad del epitelio corneal, generalmente asociada a una disminución en el grosor corneal estromal. Puede ser central o paracentral.
37. **Uveítis:** es la inflamación de la úvea ya sea anterior, intermedia, posterior o completa (panuveitis).

5.0 ÍNDICE DE TABLAS

- **Tabla 1.** Criterios Diagnósticos de la Artritis Reumatoide (AECG -2010). ¹¹
- **Tabla 2.** Utilidad diagnóstica y pronóstica de los anticuerpos detectados en la artritis reumatoide. ¹⁸
- **Tabla 3.** Sensibilidad y especificidad de los diferentes auto anticuerpos en AR. ¹⁹
- **Tabla 4.** Sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo del factor reumatoide en el diagnóstico de la artritis reumatoide: influencia de los diferentes isotipos identificados con técnicas de ELISA. ¹⁸
- **Tabla 5.** Manifestaciones oculares en Artritis reumatoide. ¹
- **Tabla 6.** Edad, tiempo de evolución y tiempo de seguimiento de los pacientes con artritis reumatoide en general y por género.
- **Tabla 7.** Disfunción de las glándulas de meibonio en los pacientes con artritis reumatoide en general y por género, expresada en + (cruces).

6.0 ÍNDICE DE FIGURAS

- **Gráfica 1.** Distribución de los pacientes por hospital.
- **Gráfica 2.** Distribución por género.
- **Gráfica 3.** Enfermedades sistémicas asociadas en los pacientes con artritis reumatoide.
- **Gráfica 4.** Distribución por presencia de comorbilidades en los pacientes con artritis.
- **Gráfica 5.** Tabaquismo positivo en los pacientes con artritis reumatoide.
- **Gráfica 6.** Antecedentes heredofamiliares positivos para síndrome de Sjögren y artritis reumatoide.
- **Gráfica 7.** Antecedentes heredofamiliares positivos y negativos para artritis reumatoide y síndrome de Sjögren
- **Gráfica 8.** Motivo de consulta por primera vez.
- **Gráfica 9.** Motivos de referencia por reumatólogos.
- **Gráfica 10.** Motivos de referencia por oftalmólogos.
- **Gráfica 11.** Agudeza visual media en los pacientes con artritis reumatoide en general y por género en escala LogMar.
- **Gráfica 12.** Presión intraocular en los pacientes con artritis reumatoide en general y por género en mmHg.
- **Gráfica 13.** Disfunción de glándulas de Meibonio en los pacientes con artritis reumatoide.
- **Gráfica 14.** Tiempo de ruptura de la película lagrimal (TRPL) en los pacientes con artritis reumatoide en general y por género, expresado en segundos.
- **Gráfica 15.** Prueba de Schirmer tipo 1 modificado en los pacientes con artritis reumatoide en general y por género expresado en puntos.
- **Gráfica 16.** Queratopatía punteada superficial positiva en los pacientes con artritis reumatoide, expresado en cruces.
- **Gráfica 17.** SICCA score en los pacientes con artritis reumatoide en general y por género, expresado en puntos.

- **Gráfica 18.** Tiempo de presentación de la queratitis límbica superior (SLK) en los pacientes con artritis reumatoide, expresado en meses.
- **Gráfica 19.** Presencia de queratitis límbica superior en pacientes femeninos con síndrome de Sjögren secundario a Artritis reumatoide (SS+AR) y en pacientes sólo con diagnóstico de artritis reumatoide, expresado en porcentaje.
- **Gráfica 20.** Tiempo de presentación del adelgazamiento corneal estromal en los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, expresado en meses.
- **Gráfica 21.** Localización de las úlceras corneales en los pacientes con artritis reumatoide, dividido en centrales y paracentrales.
- **Gráfica 22.** Tiempo de presentación de las úlceras corneales en los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, expresado en meses.
- **Gráfica 23.** Distribución de las úlceras corneales en los pacientes con artritis reumatoide por género.
- **Gráfica 24.** Queratitis ulcerativa periférica por género en los pacientes con artritis reumatoide expresado en porcentaje.
- **Gráfica 25.** Tiempo de presentación de la queratitis ulcerativa periférica (PUK) en los pacientes con artritis reumatoide expresado en meses.
- **Gráfica 26.** Localización de los leucomas: central o periféricos, en los pacientes con artritis reumatoide.
- **Gráfica 27.** Tiempo de presentación de los leucomas en los pacientes con artritis reumatoide, expresado en meses.
- **Gráfica 28.** Localización de pterigión: nasal o temporal en los pacientes con artritis reumatoide.
- **Gráfica 29.** Tiempo de presentación del pterigión en los pacientes con artritis reumatoide, expresado en meses.
- **Gráfica 30.** Tipos de epiescleritis en pacientes con artritis reumatoide.
- **Gráfica 31.** Tipos de escleritis en pacientes con artritis reumatoide.
- **Gráfica 32.** Tiempo de presentación de epiescleritis en los pacientes con artritis reumatoide, expresado en meses.
- **Gráfica 33.** Tiempo de presentación de escleritis en los pacientes con artritis reumatoide, expresado en meses.
- **Gráfica 34.** Forma de la pupila en pacientes con artritis reumatoide.
- **Gráfica 35.** Tipos de glaucoma en pacientes con artritis.

- **Gráfica 36.** Tiempo de presentación de glaucoma en los pacientes con artritis reumatoide, expresado en meses.
- **Gráfica 37.** Descripción del cristalino en pacientes con artritis reumatoide.
- **Gráfica 38.** Tipos de catarata en pacientes con artritis reumatoide.
- **Gráfica 39.** Tiempo de presentación de catarata en los pacientes con artritis reumatoide, expresado en meses.
- **Gráfica 40.** Descripción de la mácula en pacientes con artritis reumatoide.
- **Gráfica 41.** Tiempo de presentación de la maculopatía por cloroquina en los pacientes con artritis reumatoide, expresado en meses.
- **Gráfica 42.** Reporte de laboratorios en los pacientes con artritis reumatoide.
- **Gráfica 43.** Manifestaciones oculares en pacientes con artritis reumatoide.
- **Gráfica 44.** Correlación entre la duración de la artritis reumatoide en años y la prueba de Schimer.
- **Gráfica 45.** Prevalencia de las manifestaciones oculares en pacientes con artritis reumatoide. Guimarães-Bettero, et.al. ³
- **Gráfica 46.** Manifestaciones oculares de acuerdo a la duración del tiempo de la artritis reumatoide. Guimarães-Bettero, et.al. ³

7.0 RESUMEN

Problema y Objetivos:

Problema: Con el aumento en la prevalencia (1.6%) e incidencia (0.15-0.6 por 10,000 habitantes) de la Artritis Reumatoide, se busca conocer el tipo de manifestaciones oculares que presentan estos pacientes y su prevalencia

Objetivo principal: Establecer el perfil epidemiológico y tipos de manifestaciones oculares en pacientes con artritis reumatoide en pacientes atendidos en un hospital privado de 3º nivel en Nuevo León, en el período comprendido de marzo de 1995 a marzo del 2018.

Objetivo secundario: Correlacionar la presentación de las manifestaciones con el tiempo de evolución de la artritis reumatoide.

Métodos:

Se realizó estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal y observacional. Se incluyeron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide atendidos en tres centros oftalmológicos: Hospital Zambrano-Hellion (HZH, privado), Centro Oftalmológico Universidad (COU, privado) y Centro de Salud Integral (CSI, fundación), en el período comprendido entre marzo de 1995 a marzo del 2018. Los datos obtenidos se condensaron en una tabla de Microsoft Office Excel® 2010 para después ser analizada con el programa estadístico R-3.6.1.

Resultados:

Se incluyeron 165 pacientes (330 ojos), de los cuales 153 (92.7%) fueron del género femenino y 12 (7.3%) del género masculino. La edad media de la población fue de 54.91 años (15-83 años). La enfermedad sistémica asociada más común fue el Síndrome de Sjögren (72 pacientes (43.6%). 44.8% de los pacientes sólo contaba con diagnóstico de AR. El 3.6% presentó tabaquismo positivo. 161 pacientes (97.6%) negaron antecedentes heredofamiliares para SS y 152 (92.1%) fueron negativos para antecedentes heredofamiliares de AR. El principal motivo de consulta fue ojo seco (34.5%), seguido de 19.4% por referencia del reutomolgia y el 17.6% por referencia de otros oftalmólogos. Al agudeza visual inicial media fue de 0.2733 LogMar y la final de 0.2955. La presión intraocular media fue de 14.93 con una moda de 16 mmHg. La DGM se presentó en 147 ojos (44.54%). El TRPL promedio fue de 9.93 segundos. La prueba de Schirmer tipo 1 modificado (con anestesia) tuvo una media de 6.251 mm, con una moda de 2 mm. La QPS estuvo presente en 56.66% de los ojos. La puntuación media del SICCA score fue de 6.07 puntos, con una moda de 9. La SKL se presentó en 12.72% de los ojos, siendo más frecuente en los pacientes con AR+SS (85.7%). El adelgazamiento estromal se presentó en 3.63%. 4.24% de los ojos presentaron úlceras corneales, de estas el 35.7% fueron centrales, 66% de las úlceras estaban presentes al momento del diagnóstico de la AR y fueron más frecuentes en el género femenino (64.3%). La PUK se manifestó en 7.57% de los ojos, de los cuales, el 52.8% estuvo presente al momento del diagnóstico de la AR. 6.66% de los ojos tuvieron leucomas corneales, siendo el 54.54% de localización central. 8.18% de los ojos tuvieron pterigión, 85% de los cuales se localizaban en el lado temporal. La epiescleritis se manifestó en 1.51% de los ojos, siendo la más común el tipo simple (80%), presentándose el 60% al diagnóstico de la AR. 6.66%

de los ojos presentaron escleritis, la anterior difusa fue la más frecuente (50%), 40% de las escleritis se manifestaron al diagnóstico. 3.93% de los ojos se diagnosticaron con glaucoma, teniendo el mismo porcentaje el glaucoma primario que el secundario (46.15% cada uno), presentándose el 63.63% al momento del diagnóstico. 59.09% de los ojos contaban con cristalino claro, 33.93% con catarata, de las cuales la más frecuente fue la nuclear (79.46%), seguida de la subcapsular (21.4%). El 6.96% tenía maculopatía por cloroquina.

Conclusiones:

Este estudio es de alto valor, ya que es el primero que estudia a los pacientes con AR en la población mexicana, enfatiza las manifestaciones más importantes así como su relación con el tiempo de presentación de estas, ayudando a tener un diagnóstico oportuno de las mismas y fomentando el manejo multidisciplinario.

8.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con el aumento en la prevalencia (1.6%) e incidencia (0.15-0.6 por 10,000 habitantes) de la Artritis Reumatoide, se busca conocer el tipo de manifestaciones oculares que presentan estos pacientes y su prevalencia. Así mismo se observará si hay correlación entre el momento de aparición de la manifestación ocular con el tiempo que tiene de diagnóstico de la artritis reumatoide el paciente. Con dicha información, se pretende concientizar a los médicos generales, reumatólogos y oftalmólogos en la relevancia de la exploración oftalmológica periódica de estos pacientes, así como ver la posibilidad futura de elaborar una guía para la evaluación y seguimiento clínico de estos pacientes basado en los resultados de este estudio, con lo cual se podrían ahorrar complicaciones oculares, y por consiguiente una disminución en la morbilidad visual e incremento en la calidad de vida de estos pacientes. ⁴

9.0 ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

9.1. Antecedentes

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica inflamatoria de origen autoinmune. Se caracteriza por la inflamación crónica de las articulaciones periféricas, en especial las manos y los pies. Enfermedad crónica y progresiva, que si no es tratada a tiempo, conlleva a la erosión y destrucción del cartílago y hueso, con daño permanente a la articulación que puede ocasionar pérdida permanente de la función y discapacidad.¹¹

Además del daño articular, se asocia a manifestaciones sistémicas como: pericarditis, pleuritis, vasculitis, síndrome de Felty, neuropatía, glomerulonefritis, afectación ocular y síndrome de Sjögren.

Suele predominar en mujeres (2-3:1) de 40 años en adelante, tomándose como un factor de riesgo, además del tabaquismo, la obesidad y la exposición a sílice.¹¹

Su etiología es desconocida, sin embargo, se ha asociado a los alelos HLA-DR4, DR1, y DR14. Se considera como un trastorno multifactorial, y hay teorías de agentes infecciosos desencadenantes como el *P. gingivalis*, el virus de Epstein-Barr y el parvovirus B19.¹¹

El diagnóstico se basa en los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), desarrollados en el 2010. Se deben cumplir más de 6 de los siguientes 10 criterios: (Tabla 1)¹¹

<i>Afectación articular</i>	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<i>Serología</i>	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
<i>Duración</i>	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de la Artritis Reumatoide (AECG -2010).¹¹

El diagnóstico diferencial es con la osteoartritis degenerativa, otras enfermedades autoinmunes y vasculares de la colágena como el lupus eritematoso sistémico (LES), la fibromialgia reumática, la esclerosis sistémica progresiva, las espondiloartritis y la gota. ¹¹

En cuanto a los exámenes de laboratorio, se pueden encontrar: (Tabla 2 y 3) ^{11, 18}

- Factor reumatoide IgM tiene una sensibilidad del 60% y especificidad del 85-98% (Tabla 4).¹⁸
- Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (Anti-CCP), especificidad 95-98%, detectados en 76% de los pacientes. ¹⁸
- Proteína C reactiva (PCR)
- Anticuerpos antinucleares (ANA's), presentes en 20-30% de los pacientes
- Anti-Ro con sensibilidad 31.3-42.7% y especificidad de 94.5 a 98.9% por inmunoblotting ¹⁸
- Anti-La
- Anticuerpos IgG anti-perinucleares detectados 90% de lo pacientes, no son específicos de AR.
- Anticuerpos anti-cardiolipina: presentes en 31% de los pacientes con AR, no se asocian a trombosis, pero sí a abortos de repetición. ¹⁸
- Anticuerpos anti-receptor de acetilcolina, presentes en 1% de los pacientes con AR tratados con d-penicilamina. ¹⁸
- Anticuerpos dirigidos contra beta2-microglobulina, proteínas de choque de micobacterias, células parietales gástricas, células endoteliales, calpastatina, anhidrasa carbónica y colágenos de tipos I, II, III, IX y XI, todos estos pueden detectarse en pacientes con AR. ¹⁸
- Anticuerpos anti-colágeno II pueden detectarse en el suero, en el líquido sinovial y en el cartílago. ¹⁸
- Anticuerpos anti-colágeno II nativo presentes entre un 63 y un 70% de los pacientes y se mantienen al menos dos años. ¹⁸
- Anticuerpos dirigidos contra la región similar al colágeno en C1q se detectan en un 77% de los pacientes con vasculitis reumatoide y en un 5% de los pacientes con AR sin vasculitis.¹⁸

Utilidad	Autoanticuerpos
Aceptada	Factor reumatoide
Probable	Anti-Sa Antifilagrina (antiqueratina y factor antiperinuclear) y anticitrulina
Posible	Anti-A2-hnRNP (anti-RA 33) Anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B Anticardiolipina
Nula	Antinucleares y antinucleares específicos de granulocito Antihistonas, anti-ADN nativo/monocatenario, anti-HMG 17, anticentrómero y anti-Scl 70 Anti-A1-hnRNP, anti-U1-RNP, anti-Sm, antisintetasas y anti-RANA Antinucleolares y antirribosomales Antifilamentos (antivimentina), antímúsculo liso y antimitocondriales Anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) Anticolágeno, anticalpastatina y otros autoanticuerpos

Tabla 2. Utilidad diagnóstica y pronóstica de los anticuerpos detectados en la artritis reumatoide.¹⁸

Autoanticuerpos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Factor reumatoide	65-80%	85%
Anti-péptidos citrulinados	60-80%	95-98%
Anti-RA33	30-35%	96%
Anti-colágeno tipo II	30%	NE
Anti-GPI	15-64%	70%
Anti-BiP	63-73%	65-99%
Anti-calpastatina	5-83%	96%
Anti-ro (SSA)	3-15%	NE
Antifosfolipídicos/anticardiolipina	12-48%	NE
ANCA	0-70%	NE

ANCA: anticuerpos frente a citoplasma de neutrófilos; BiP: *endoplasmic reticulum chaperone binding proteína*; GPI: glucosa-6-fosfato isomerasa; NE: no evaluado.

^a Tomado de Sanmartí et al².

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de los diferentes autoanticuerpos en AR. ¹⁹

	Número	AR (%)	Isotipo ELISA	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)
Visser et al (1996)	1.988	12	IgM	69	86	40
			IgG	72	52	17
			IgA	44	84	27
Swedler et al (1997)	260	60	IgM	91	76	62
			IgM, IgA	79	89	80
			IgM, IgA, IgG	53	99	96

AR: artritis reumatoide; VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 4. Sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo del factor reumatoide en el diagnóstico de la artritis reumatoide: influencia de los diferentes isotipos identificados con técnicas de ELISA. ¹⁸

En cuanto a las manifestaciones oculares, se han descrito las siguientes (Tabla 5) : ^{1,2,5,11}

- Queratoconjuntivitis sicca
- Síndrome de Sjögren secundario
- Escleritis: anterior y posterior, difusa, nodular, necrotizante y escleromalasia perforans.
- Queratitis ulcerativa periférica
- Ulceración corneal central o paracentral (úlceras reumáticas)
- Glaucoma
- Catarata

Ocular manifestations	Male	Female
Keratoconjunctivitis Sicca	11	111
Episcleritis	3	32
Scleritis	1	13
Keratitis	0	11
Summary	15	177

Tabla 5. Manifestaciones oculares en Artritis reumatoide. ¹

El tratamiento suele basarse en la inmunosupresión clásica a base de corticoesteroides y antimetabolitos, así como terapia biológica.

9.2. Justificación

Describir las manifestaciones oculares de la artritis reumatoide en nuestra población, así como su prevalencia. Hay escasa información en la literatura acerca de este tema, la mayoría de la cual es hindú y sólo tres de origen latinoamericano (2 de Brasil y 1 de Chile, este último es sólo una revisión bibliográfica), por lo cual esta investigación serviría de referencia para la población mexicana.

En segundo término, sería la primera investigación para valorar si existe una correlación entre el tiempo de diagnóstico y el tiempo de presentación de la manifestación ocular. ^{1,2,3,4,5}

10.0 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN OBJETIVOS E HIPOTESIS

10.1. Pregunta de investigación

¿Cuál es el perfil epidemiológico y tipo de manifestaciones oculares en los pacientes con artritis reumatoide en nuestra población?

10.2. Objetivo Principal

Establecer la prevalencia y tipos de manifestaciones oculares en pacientes con artritis reumatoide.

10.3. Objetivos Secundarios

Correlacionar la presentación de las manifestaciones con el tiempo de evolución de la artritis reumatoide.

11.0 MATERIALES Y MÉTODOS

11.1. Descripción del estudio

Se realizó estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal y observacional. Se incluyeron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide atendidos en tres centros oftalmológicos: Hospital Zambrano-Hellion (HZH, privado), Centro Oftalmológico Universidad (COU, privado) y Centro de Salud Integral (CSI, fundación), en el período comprendido entre marzo de 1995 a marzo del 2018. Los datos obtenidos se condensaron en una tabla de Microsoft Office Excel® 2010 para después ser analizada con el programa estadístico R-3.6.1. Las gráficas y tablas obtenidas se realizaron con Microsoft Office Excel® 2010. El estudio se realizó acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki, la Ley General de Salud. Título Segundo, de los aspectos Éticos de la investigación en Seres Humanos Capítulo 1, disposiciones comunes artículo 13 y 14; además se cuenta con la certificación de los Comités de Ética e Investigación de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey.

11.2. Criterios de Inclusión

Se incluyeron a los todos pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide atendidos en un Hospital Privado de 3º nivel en Nuevo León en el período comprendido entre marzo de 1995 a marzo del 2018.

11.3. Criterios de Exclusión

Se excluyeron los expedientes incompletos.

11.4. Criterios de Suspensión

Pacientes con expediente clínico incompleto, extraviado o inaccesible.

11.5. Cuadro de Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR DE VARIABLE
Diagnóstico	Análisis que se realiza para determinar cualquier situación, siendo este el de AR	Diagnóstico de AR	Independiente	Presente o Ausente	Cualitativa
Sexo	Asignación sexual brindada por los cromosomas sexuales en el individuo	Sexo del paciente	Independiente	Masculino o femenino	Cualitativa
Edad	Total de años pasados, entre la fecha del nacimiento y el momento del estudio	Total de años cumplidos al momento del estudio	Independiente	Años cumplidos	Cuantitativa
Fecha primera consulta	Asignación del calendario en la que por primera vez, el paciente consultó	Fecha en la que realizó la 1er consulta	Independiente	Fecha	Cualitativa
Fecha última consulta	Asignación del calendario en la que por última vez, el paciente consultó	Fecha en la que realizó la última consulta	Independiente	Fecha	Cualitativa
Tiempo de seguimiento	Temporalidad que refleja los días totales en los que le paciente	Días de evaluación médica	Independiente	Días	Cuantitativa

	estuvo en supervisión				
Tiempo de evolución	Temporalidad que refleja los meses desde el diagnóstico de AR hasta la última cita	Meses desde el diagnóstico hasta la última cita	Independiente	Meses	Cuantitativa
Agudeza visual mejor corregida inicial	Visión con corrección en foróptero en la cita con diagnóstico de AR	Agudeza visual mejor corregida inicial	Dependiente	Cartilla de Snellen	Cuantitativa
Agudeza visual mejor corregida final	Visión con corrección en foróptero en la última cita	Agudeza visual mejor corregida final	Dependiente	Cartilla de Snellen	Cuantitativa
Hipertensión Arterial	Aumento patológico de la fuerza que ejerce la sangre sobre el endotelio vascular	Presión arterial por encima de 120/80 mm/Hg	Independiente	Presente o ausente	Cualitativa
Diabetes Mellitus	Aumento patológico de los niveles de glucosa en sangre	Concentración de glucosa en ayuno superior a 126 mg/dl	Independiente	Presente o ausente	Cualitativa
Enfermedad de tiroides	Alteraciones patológicas presentes en el paciente, asociadas a la glándula tiroidea	Alteraciones de la tiroides	Independiente	Presente o ausente	Cualitativa
Síndrome de Sjögren	Alteración en las glándulas exocrinas de	Alteración en las glándulas exocrinas de	Independiente	Presente o Ausente	Cualitativa

	origen autoinmune	origen autoinmune			
Motivo de consulta	Causa por la cual el paciente acude a su consulta por primera vez	Patología o síntomas por los que consultó	Independiente	Presente o ausente	Cualitativa
Blefaritis	Inflamación de los párpados	Inflamación de los párpados	Dependiente	Anterior, posterior, mixta.	Cualitativa
Tiempo de ruptura	Tiempo en segundos de ruptura lagrimal teñida con fluoresceína	Aplicación de fluoresceína y conteo de tiempo en segundos la ruptura lagrimal	Dependiente	Normal >5 segundos	Cualitativa
Menisco lagrimal	Medición de la película lagrimal teñido con fluoresceína sobre el párpado inferior	Medición de la película lagrimal teñido con fluoresceína sobre el párpado inferior.	Dependiente	Anormal en medición >1mm	Cualitativa
Estesiometría corneal	Medición de sensibilidad corneal con monofilamento	Medición de sensibilidad corneal con monofilamento	Dependiente	Anormal en caso de no reaccionar al contacto.	Cualitativa
Queratopatía punteada superficial	Defecto punteado del epitelio corneal	Se instila fluoresceína en superficie ocular y se observa la tinción.	Dependiente	1-4 en sentido ascendente dependiendo de su intensidad	Cuantitativa
Epiteliopatía en parches	Queratopatía punteada superficial que es confluyente.	Áreas de Queratopatía punteada superficial que confluyen en parches.	Dependiente	Presente o ausente	Cualitativa

Filamentos mucosos	Precipitados de células epiteliales y secreción mucosa que se adhiere a la superficie corneal	Precipitados de células epiteliales y secreción mucosa que se adhiere a la superficie corneal	Dependiente	Presente o ausente	Cualitativa
Adelgazamiento estromal	Disminución en el grosor del estroma corneal	Se mide el grosor estromal	Dependiente	Presente o Ausente	Cualitativa
Úlcera corneal	Defecto en el epitelio de la córnea que involucra estroma	Defecto en el epitelio de la córnea que involucra estroma	Dependiente	Central o paracentral o ausente	Cualitativa
Queratitis ulcerativa periférica	Adelgazamiento o corneal periférico, secundario a enfermedad inflamatoria	Adelgazamiento corneal periférico, secundario a enfermedad inflamatoria	Dependiente	Presente o ausente	Cualitativa
Queratitis límbica superior	Inflamación en cornea y conjuntiva periférica superior	Tinción con verde de lisamina en periferia y conjuntiva superior	Dependiente	Presente o ausente	Cualitativa
Defecto epitelial persistente	Defecto en la continuidad del epitelio que no responde a tratamiento	Defecto en la continuidad del epitelio que no responde a tratamiento	Dependiente	Presente o ausente	Cualitativa
Queratocono	Protuberancia y adelgazamiento o corneal	Protuberancia y adelgazamiento corneal	Dependiente	Presente o ausente	Cualitativa

Astigmatismo irregular	Encurvamiento corneal sin patrón regular	Encurvamiento corneal sin patrón regular	Dependiente	Presente o ausente	Cualitativa
Pigmento retroqueráticos	Presencia de pigmento en la cara posterior de la córnea	Presencia de pigmento en la cara posterior de la córnea	Dependiente	Presente o ausente	Cualitativa
Precipitados retroquerático	Presencia de precipitados proteicos en la cara posterior de la córnea	Presencia de precipitados proteicos en la cara posterior de la córnea	Dependiente	Presente o ausente	Cualitativa
Leucoma	Cicatriz corneal	cicatriz corneal	Dependiente	Central, paracentral o ausente	Cualitativa
Simbléfaron	Adherencia entre la conjuntiva tarsal y bulbar.	Adherencia entre la conjuntiva tarsal y bulbar.	Dependiente	Presente o ausente	Cualitativa
Pterigión	Crecimiento anormal por inflamación de tejido de la conjuntiva nasal sobre la córnea.	Crecimiento anormal por inflamación de tejido de la conjuntiva nasal sobre la córnea.	Dependiente	Ausente, nasal y/o temporal	Cualitativa
Uveítis	Inflamación de la úvea	Inflamación de la úvea	Dependiente	Ausente, anterior, intermedia, posterior o panuveitis.	Cualitativa
Escleritis	Inflamación de la esclera	Inflamación de la esclera	Dependiente	Ausente, nodular, difusa, necrotizante posterior.	Cualitativa
Epiescleritis	Inflamación de la epiesclera	Inflamación de la epiesclera	Dependiente	Ausente, simple o nodular	Cualitativa

Sinequias	Adherencia del iris a otras estructuras intraoculares	Adherencia del iris a otras estructuras intraoculares	Dependiente	Ausentes, anteriores o posteriores.	Cualitativa
Glaucoma	Neuropatía óptica característica con cambios en el campo visual	Neuropatía óptica característica con cambios en el campo visual	Dependiente	Ausente, primario o Secundario	Cualitativa
Catarata	Opacificación del cristalino	Opacificación del cristalino	Dependiente	Claro, nuclear, cortical, subcapsular	Cualitativa
Pseudofaquia	Presencia de lente intraocular	Presencia de lente intraocular	Dependiente	Ausente o presente	Cualitativa
Maculopatía por hidroxyclo-roquina	Cambios maculares típicos asociados al uso de hidroxyclo-roquina	Cambios maculares típicos asociados al uso de hidroxyclo-roquina	Dependiente	Ausente o presente	Cualitativa
Ptisis bulbi	Atrofia del globo ocular	Atrofia del globo ocular	Dependiente	Ausente o presente	Cualitativa
Prótesis ocular	Presencia de prótesis en cavidad orbitaria	Presencia de prótesis en cavidad orbitaria	Dependiente	Ausente o presente	Cualitativa

12.0 RESULTADOS

Datos demográficos

Se analizaron 165 expedientes de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide de 3 centros de especialización en oftalmología : 44 (26.7%) pacientes del Centro de Salud Integral (CSI), 32 (19.2%) del Centro de Oftalmología Universidad (COU) y 89 (53.9%) del Hospital Zambrano-Hellion (HZH)(Gráfica 1). De los 165 pacientes incluidos en el estudio, 153 son de género femenino (92.7%) y 12 de género masculino (7.3%) (Gráfica 2).

La edad media del total de la población (n= 165 pacientes) fue de 54.91 años (rango 15-83 años), con una mediana de 56 años y la moda de 67 años, siendo la desviación estándar de 13.7 años. De los pacientes del género femenino (n=153 pacientes) la edad media fue de 54.99 años (rango 15-81 años) con una mediana de 56 años y la moda de 68 años, siendo la desviación estándar de 13.747 años. De los pacientes del género masculino (n=12 pacientes) la edad media fue de 53.83 años (rango 36-83 años) con una mediana de 50.5 años y la moda de 43 años, siendo la desviación estándar de 13.617 años (Tabla 6).

Diagnósticos y comorbilidades.

La media del tiempo de evolución de la artritis reumatoide (meses desde el diagnóstico) de la población global (n= 138 pacientes)(reportada en 83.63% de los pacientes n=165) es de 125.88 meses, con una mediana de 84 meses y una moda de 12 meses, siendo la desviación estandar de 122.65 meses, el rango es de 0.1 a 612 meses. (Tabla 6)

La media del tiempo de seguimiento de los pacientes (n=165 pacientes) de la población global es de 1483.8 días, con una mediana de 760 días y una moda de 1 día (1 sola consulta), siendo la desviación estandar de 1717.11 días, el rango es de 1 a 7897 días. (Tabla 6)

De los 165 pacientes, 74 (44.8%) solo contaba con el diagnóstico de artritis reumatoide sin presentar alguna comorbilidad. Se reportaron patologías sistémicas agregadas en 141 pacientes, con la siguiente distribución:síndrome de Sjögren secundario (SS) 72 (51.06%)(n= 141 ojos), hipotiroidismo 18 (12.76%), hipertiroidismo 1 (0.7%), diabetes mellitus tipo II 19 (13.47%), hipertensión arterial sistémica 19 (13.47%), antecedente de cáncer de mama 1 (0.7%), enfermedad de Still 1 (0.7%), fibromialgia 1 (0.7%), fibrosis pulmonar 1 (0.7%), parálisis facial 1 (0.7%), rhus 2 (1.41%), rosácea 2 (1.41%), síndrome antifosfolípido 2 (1.41%), enfermedad de Parkinson 1 (0.7%), enfermedad de Addison 1 (0.7%), tumor hipofisiario 1 (0.7%), vasculitis 1 (0.7%). (Gráfica 3 y 4).

6 (3.6%) de los pacientes referían antecedente de tabaquismo positivo (Gráfica 5). En cuanto a los antecedentes heredofamiliares 1 (0.6%) paciente fue positivo para SS y 3 (1.8%) pacientes desconocían dicho antecedentes, el resto de los pacientes , 161 (97.6%) lo negaron. Para los antecedentes heredofamiliares de artritis reumatoide 13 (7.9%) fueron positivos y 152 (92.1%) fueron negativos (Gráficas 6 y 7).

Motivos de consulta

Los motivos de consulta por los cuales los pacientes acudieron a las diversas clínicas (n=165 pacientes) fueron los siguientes: referido por reumatólogo 32 (19.4%), referidos por otros oftalmólogos 13 (7.9%), ardor 5 (3%), interesados en cirugía refractiva 1 (0.6%), dolor ocular 2 (1.2%), fotofobia 1 (0.6%), lagrimeo 3 (1.8%), mala visión cercana 2 (1.2%), mareo y náusea 1 (0.6%), ojo rojo 14 (8.5%), ojo seco 57 (34.5%), prurito 4 (2.4%), revisión general 1 (0.6%) y visión borrosa 29 (17.6%) (Gráfica 8).

De los pacientes que fueron referidos por el reumatólogo 32 (19.4%) (n=165 pacientes) los siguientes fueron los motivos: (n= 32 pacientes) diagnóstico de síndrome de Sjögren 13 (40.6%), diagnóstico de artritis reumatoide 14 (43.8%) y uso de cloroquina 5 (15.6%) (Gráfica 9).

De los pacientes que fueron referidos por otros oftalmólogos 13 (8%) (n=165 pacientes) los siguientes fueron los motivos: (n=13 pacientes) adelgazamiento escleral 1 (7.7%), dellen corneal 1 (7.7%), escleritis anterior difusa 2 (15.4%), escleromacia perforans 1 (7.7%), glaucoma 1 (7.7%), herpes zoster oftálmico 1 (7.7%), miopía magna 1 (7.7%), pterigión 2 (15.4%), queratoconjuntivitis sicca grave 1 (7.7%), úlcera corneal perforada 1 (7.7%) y diagnóstico de úlcera corneal 1 (7.7%) (Gráfica 10).

Agudeza visual y presión intraocular

La agudeza visual inicial media de la población global (n=330 ojos) fue de 0.2733 (LogMar), con una mediana de 0.09 y una moda de 0.0, siendo la desviación estándar de 0.491, en un rango de 0.00 a 3.0. Para el género femenino la media de la agudeza visual inicial fue de 0.2780 y para el género masculino de 0.2138 (Gráfica 11).

La agudeza visual final media de la población global (n=330 ojos) fue de 0.2955 (LogMar), con una mediana de 0.09 y una moda de 0.0, siendo la desviación estándar de 0.507, en un rango de 0.00 a 3.0. Para el género femenino la media de la agudeza visual final fue de 0.2782 y para el género masculino de 0.5158 (Gráfica 11).

La presión intraocular (PIO) media de la población global (n=303 ojos) (reportado en 91.81% ojos, n=330) fue de 14.93 (mmHg) con una mediana de 15 y una moda de 16, siendo la desviación estándar de 0.49, en un rango de 8 a 21. Para el género femenino la media de la PIO fue de 14.9 mmHg y para el género masculino de 15.3 mmHg. (Gráfica 12).

Manifestaciones relacionadas con el ojo seco y córnea.

La disfunción de las glándulas de meibonio (DGM) en la población global graduada de 0 a 4 +, tuvo una media de 1.07 (n=328 ojos) (reportado en 99.39%, ojos n=330) con una mediana y una moda de 0.00, siendo la desviación estándar de 0.797. Para el género femenino la media de la DGM fue de 1.11 + (n= 304 ojos) (92.7%) con una mediana de 0 y una moda de 0, siendo la desviación estándar de 1.36, en un rango de 0 a 4. Para el género masculino la media fue de 0.58 + (n= 24 ojos)(7.3%) con una mediana de 0 y una moda de 0, siendo la desviación estándar de 1.06, en un rango de 0 a 3 (Tabla 7). 147 ojos (44.54%) (n=330 ojos) presentaron una DGM igual o mayor a 1+, siendo el 67.8% de 2 y 3 + (Gráfica 13).

La media del tiempo de ruptura de la película lagrimal (TRPL) de la población global (n=121 ojos) (reportada en 36.66% de los ojos, n=330) fue de 3.93 segundos con una mediana de 4 y una moda de 5,

siendo la desviación estándar de 2.086, en un rango de 1 a 10. Para el género femenino la media del TRPL fue de 3.95 mmHg (n= 115 ojos) (95%) con una mediana de 4 y una moda de 5, siendo la desviación estándar de 2.131, en un rango de 1 a 10. Para el género masculino la media fue de 3.5 segundos (n= 6 ojos)(5%) con una mediana de 3 y una moda de 3, siendo la desviación estándar de 0.837, en un rango de 3 a 5 (Gráfica 14).

La media del test de Schimer tipo 1 modificado en la población global (n=189 ojos) (reportado en 57.27%, ojos n=330) en milímetros fue de 6.0251 mm con una mediana de 5 mm y una moda de 2 mm, siendo la desviación estándar de 5.47 mm, en un rango de 0 a 35 mm. Para el género femenino la media fue de 6.17 mm (n= 179 ojos) (94.7%) con una mediana de 5 y una moda de 2, siendo la desviación estándar de 5.3138, en un rango de 0 a 35. Para el género masculino la media fue de 7.7 mm (n= 10 ojos)(5.3%) con una mediana de 3.5 y una moda de 0, siendo la desviación estándar de 8.0284, en un rango de 0 a 20 (Gráfica 15).

La media de la queratopatía punteada superficial (QPS) en la población global (n=330 ojos) graduada de 0 a 4+, fue de 1.312 con una mediana de 1.312 y un moda de 0, siendo la desviación estándar de 1.3732. La QPS estuvo presente (mayor o igual a 1+) en 187 ojos (56.6%) (n=330 ojos): 46 ojos (24.6%) con 1+, 60 ojos (32.1%) con 2+, 56 ojos (29.9%) con 3+ y 25 ojos (13.4%) con 4+. Para el género femenino la media de la QPS fue de 1.284 (n= 306 ojos) (92.7%) con una mediana de 1 y una moda de 0, siendo la desviación estándar de 1.3716, en un rango de 0 a 4. Para el género masculino la media fue de 1.667 + (n= 24 ojos)(7.3%) con una mediana de 2 y una moda de 0, siendo la desviación estándar de 1.3726, en un rango de 0 a 4 (Gráfica 16).

La epitelopatía en parches fue encontrada en 6 ojos (1.8%) (n=330 ojos), en solo 1 ojo (16.6%) se reportó el tiempo de presentación que fue a los 24 meses.

La media del SICCA Score en la población global (n=189 ojos) (reportado en 57.27%, ojos n=330) graduada de 0-12 puntos fue de 6.07 puntos con una media de 6 y una moda de 9, siendo la desviación estándar de 3.081. Para el género femenino la media del SICCA Score fue de 6.04 puntos (n= 179 ojos) (94.7%) con una mediana de 6 y una moda de 9, siendo la desviación estándar de 3.110, en un rango de 0 a 12. Para el género masculino de 6.5 puntos (n= 10 ojos)(5.3%) con una mediana de 8 y una moda de 8, siendo la desviación estándar de 2.593, en un rango de 2 a 9 (Gráfica 17).

Se reportó defecto epitelial persistente en 3 ojos (0.9%) (n=330), en solo 1 ojo se reportó el tiempo de presentación en cual fue de 24 meses.

Queratitis límbica superior (SLK) se presentó en 44 ojos (13.3%) (n=330 ojos), reportándose el tiempo de presentación en 39 ojos (88.6%) (n=44 ojos), en los cuales la media fue de 46.1 meses, la mediana de 12 meses y la moda de 12 meses, con una desviación estándar de 52.414 y el rango de 0 a 192 meses. Se presentó de la siguiente forma (n=39 ojos): 2 ojos al diagnóstico de artritis reumatoide (0 meses) (5.12%), 4 ojos al mes (10.25%), 2 ojos a los 7 meses (5.12%), 2 ojos a los 8 meses (5.12%), 11 ojos a los 12 meses (28.2%), 2 ojos a los 24 meses (5.12%), 2 ojos a los 48 meses (5.12%), 2 ojos a los 60 meses (5.12%), 4 ojos a los 96 meses (5.12%), 2 ojos a los 108 meses (5.12%), 2 ojos a los 120 meses (5.12%) y 2 ojos a los 192 meses(5.12%) (Gráfica 18). El 74.35% de los ojos (29 ojos) presentó la SLK después del año de diagnóstico. En cuanto al género, 42 ojos (95.5%) (n=44) son de pacientes femeninos y 2 ojos de un paciente masculino (5%). El paciente masculino tiene diagnóstico de síndrome de Sjögren secundario a artritis reumatoide y

rosácea. En cuanto a los ojos de los pacientes femeninos, 36 ojos (85.7%) (n=42 ojos) eran de pacientes con síndrome de Sjögren secundario a artritis reumatoide (SS+AR) y 6 ojos (14.3%) de pacientes con diagnóstico sólo de artritis reumatoide (AR) (Gráfica 19).

66 (20%) de los ojos (n=330) presentaron adelgazamiento estromal corneal. Se reportó el tiempo de presentación en 12 ojos (18.18%) (n=60 ojos) con una media de 59 meses, mediana de 60 meses, moda de 0 meses (se presentó al diagnóstico), desviación estándar de 60.85 meses y un rango de 0 a 180 meses. 5 ojos (41.66%) (n= 12 ojos) presentaron adelgazamiento corneal estromal al momento del diagnóstico de la AR, 2 ojos (16.66%) a los 60 meses, 2 ojos (16.66%) a los 84 meses, 2 (16.66%) ojos a los 120 meses y 1 (8.33%) ojo a los 180 meses (Gráfica 20). 41.66% de los ojos (5 ojos) presentaron el adelgazamiento corneal estromal al momento del diagnóstico de la AR, mientras que el 58.33% se presentó después de los 60 meses desde el diagnóstico.

La úlceras corneales se presentaron en 14 ojos (4.24%) (n=330 ojos), se dividieron en centrales, 9 ojos (64.3%) (n=14 ojos) y en paracentrales, 5 ojos (35.7%) (Gráfica 21). Se reportó el tiempo de presentación en 12 ojos (92.3%) (n=14 ojos) con una media de 55.92 meses, mediana de 0 meses, moda de 0 meses (se presentó al diagnóstico), desviación estándar de 108.39 meses y un rango de -1 (1 mes previo al diagnóstico) a 336 meses. El tiempo de presentación de las úlceras corneales fue 1 mes previo al diagnóstico (-1 mes) de la artritis reumatoide en 1 ojo (8.33%) (n=12 ojos), al diagnóstico (0 meses) fueron 7 ojos (58.33%), 2 ojos a los 60 meses (16.66%), 1 ojo a los 216 meses (8.33%) y 1 ojo a los 336 meses (8.33%) (Gráfica 22). 5 ojos (35.7%) (n=14 ojos) eran de pacientes masculinos y 9 de pacientes femeninos (64.3%) (Gráfica 23).

25 ojos (7.6%)(n= 330 ojos) presentó queratitis ulcerativa periférica (PUK). 4 ojos (16%) (n=25 ojos) eran de pacientes masculinos y 21 de pacientes femeninos (84%) (Gráfica 24). En 21 ojos (84%) (n=25) se reportó el tiempo de evolución: 2 ojos (9.5%) (n=21 ojos) presentaron PUK 1 mes previo al diagnóstico de la AR, 9 ojos (42.85%) al diagnóstico (0 meses), 1 ojo a los 8 meses (4.76%), 1 ojo a los 12 meses (4.76%), 2 ojos a los 60 meses (9.52%), 1 ojo a los 84 meses (4.76%), 1 ojo a los 132 meses (4.76%) , 2 ojos a los 144 meses (9.52%) y 2 a los 336 meses (9.52%) (Gráfica 25). 52.4% de los ojos presentó PUK previo o al momento del diagnóstico de AR, 9.5% a los 12 meses y el 38% de los ojos posterior a los 60 meses.

Los leucomas corneales estuvieron presentes en 22 ojos (6.66%) (n=330) y se clasificaron en central: 10 ojos (45.45%)(n=22 ojos), y en periferia: 12 ojos (54.54%) (Gráfica 26). De los 22 ojos, 4 eran de pacientes masculinos (18.18%) (n=22 ojos) y 18 ojos (81.81%) de pacientes femeninos. El tiempo de presentación fue reportado en 12 ojos (54.5%) (n=22) con una media de 47.75 meses, mediana de 24 meses, moda de 120 meses, una desviación estándar de 53.95 meses y el rango de 0 meses (se presentó al diagnóstico) a 120 meses. 2 ojos (16.66%) (n=12 ojos) presentaron los leucomas al momento del diagnóstico (0 meses), 2 ojos (16.66%) al mes de diagnóstico, 1 ojo (8.33%) a los 7 meses, 2 ojos (16.66%) a los 24 meses. 1 ojo (8.33%) a los 48 meses , 1 ojo (8.33%) a los 108 meses y 3 ojos (25%) a los 120 meses. (Gráfica 27) 58.33% de los ojos presentaron leucomas después de 24 meses de diagnóstico y el 33.3% fueron antes del primer de diagnóstico.

El queratocono se presentó en 2 ojos (0.6%) (n= 330 ojos), siendo ambos de pacientes femeninos, en ambos (n=2) el tiempo de presentación fue de 36 meses.

Conjuntiva y esclera.

4 ojos (1.2%) tuvieron simblefarón (n=330 ojos). Sólo en 2 ojos (50%) (n=4) se reportó el tiempo de presentación siendo ésta de 120 meses en ambos.

El pterigión se clasificó según su localización, siendo más frecuente en el lado nasal, presente en 23 ojos (7%) y menor en el lado temporal: 4 ojos (1.2%) (n=330 ojos) (Gráfica 28). Solo 1 ojo (3.7%) (n=27 ojos) fue de un paciente masculino, el resto, 26 ojos (96.3%), eran de pacientes femeninos. En 16 ojos (59.25%) (n=27 ojos) se reportó el tiempo de presentación con una media de 82.5 meses, mediana de 54 meses y una moda de 0 meses (se presentó al diagnóstico), siendo la desviación estándar de 98.65 meses y el rango de 0 a 360 meses. 5 ojos (31.25%) presentaron pterigión al momento del diagnóstico de la AR (0 meses), 1 ojo (6.25%) a los 12 meses, 2 ojos (12.5%) a los 24 meses, 1 ojo (6.25%) a los 84 meses, 2 ojos (12.5%) a los 108 meses, 2 ojos (12.5%) a los 120 meses, 2 ojos (12.5%) a los 180 meses y 1 ojo (6.25%) a los 360 meses (Gráfica 29). El 31.25% de los pterigiones se manifestaron al momento del diagnóstico, 18.75% fue entre los 12 y 24 meses, y el 50% después de los 84 meses.

La epiescleritis fue clasificada en simple: 1 ojo (0.3%) y nodular: 4 ojos (1.2%) (n=330 ojos) (Gráfica 30). Mientras que la escleritis se dividió en anterior difusa: 11 ojos (3.3%), anterior nodular: 5 ojos (1.5%), anterior necrotizante: 6 ojos (1.8%) y en posterior: 0 ojos (0%). (n=330 ojos) (Gráfica 31).

El tiempo de presentación de todas las epiescleritis se reportó en 5 ojos (100%) (n=5 ojos) con una media de 21.6 meses, mediana y moda de 0 meses (al diagnóstico), siendo la desviación estándar de 41.91 y el rango de 0 (se presentó al diagnóstico de artritis reumatoide) a 96 meses. 3 ojos (60%) presentaron pterigión al momento del diagnóstico de la AR (0 meses), 1 ojo (20%) a los 12 meses y 1 ojo (20%) a los 24 meses (Gráfica 32). El 60% de las epiescleritis se manifestaron al momento del diagnóstico, mientras que el 40% fue después del año.

El tiempo de presentación de todas las escleritis se reportó en 15 ojos (68.18%) (n=22 ojos) con una media de 180 meses, mediana de 6 meses y moda de 0 meses (al diagnóstico), siendo la desviación estándar de 108.21 y el rango de -1 (se presentó un mes previo al diagnóstico de artritis reumatoide) a 312 meses. 1 ojo (6.66%) presentaron pterigión un mes antes del diagnóstico de la AR (-1 meses), 5 ojos (33.33%) al momento del diagnóstico (0 meses), 2 ojos (13.33%) a los 6 meses, 1 ojo (6.66%) a los 7 meses, 1 ojo (6.66%) a los 72 meses, 1 ojo (6.66%) a los 84 meses, 1 ojo (6.66%) a los 120 meses y 2 ojos (13.33%) a los 312 meses (Gráfica 33). El 40% de las epiescleritis se manifestaron antes o al momento del diagnóstico, 26.66% entre los 6 meses y el año y el 33.33% después de los 72 meses.

Iris y pupila.

336 ojos (98.8%) (n=330 ojos) presentaron una pupila normal, descrita redonda y reactiva. Sólo en 4 ojos (1.2%) se describió corectopia. (Gráfica 34). Ninguno de los ojos (n=330 ojos), presentó rubeosis.

Glaucoma y Uveitis.

6 ojos (1.8%) (n=330 ojos) tuvieron diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), 6 ojos (1.8%) diagnóstico de glaucoma secundario y 1 ojo con glaucoma normotenso (0.3%) (Gráfica 35).

En 11 ojos (78.57%) (n=14 ojos) de los 14 ojos con glaucoma (4.24%) (n=330 ojos) se reportó el tiempo de presentación, la cual tuvo una media de 54.54 meses desde el diagnóstico de artritis reumatoide, una mediana de 0 meses, una moda de 0 meses (es decir se presentó al diagnóstico) y una desviación estándar

de 89.05 meses. 7 ojos (63.63%) presentaron glaucoma al momento del diagnóstico de la AR (0 meses), 1 ojo (9.09%) a los 36 meses, 1 ojo (9.09%) a los 132 meses y 2 ojos (18.18%) a los 216 meses (Gráfica 36). El 63.63% de los ojos presentaron glaucoma al momento del diagnóstico, el resto, 36.6% se presentó hasta después de los 36 meses.

Ningún ojo (n=330 ojos) presentó alguna clase de uveítis.

Cristalino.

112 ojos (33.93%) presentaron algún grado de catarata (n=330 ojos). 195 ojos (59.09%) tenían cristalino claro, 23 pseudofaquia (6.96%) (Gráfica 37).

135 cataratas fueron clasificadas (n=135), nuclear 89 (65.9%), cortical 22 (16.2%) y subcapsular 24 (17.7%) (Gráfica 38).

En 20 cataratas 1.78 % (n=112 ojos) se reportó el tiempo de presentación, la cual tuvo una media de 116.8 meses desde el diagnóstico de artritis reumatoide, una mediana de 36 meses, una moda de 0 meses (es decir se presentó al diagnóstico) y una desviación estandar de 153.95 meses. 5 ojos (25%) presentaron catarata al momento del diagnóstico de la AR (0 meses), 2 ojos (10%) a los 4 meses, 2 ojos (10%) a los 12 meses, 2 ojos (10%) a los 36 meses, 2 ojos (10%) a los 108 meses, 2 ojos (10%) a los 120 meses, 1 ojo (5%) a los 240 meses, 2 ojos (10%) a los 312 meses y 2 ojos (10%) a los 456 meses (Gráfica 39). 25% de las cataratas estaban presentes al momento del diagnóstico de la artritis reumatoide, 20% se presentaron al año, 30% entre los 36 y 120 meses y el 25% después de los 240 meses.

Nervio óptico.

103 nervios (n=103 ojos) fueron descritos en cuanto a su excavación, teniendo una media de 0.41, mediana de 0.4, moda de 0.4 y una desviación estándar de 0.19, rango de 0.1 a 0.99. 2 ojos (1.94%), presentaron pit de nervio óptico. (n=103)

Mácula.

Se reportó como mácula sana en 286 ojos (86.66%) (n=330 ojos), cambios en el epitelio pigmentario de la retina (EPR) inespecíficos 5 ojos (1.51%), degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) húmeda en 3 ojos (0.9%) y DMRE seca en 9 ojos (2.72%). 23 ojos(6.96%) presentaron maculopatía por cloroquina y en 4 ojos (1.21%) no se encontraba descrita la macula (Gráfica 40).

De los 23 ojos que presentaron maculopatía por cloroquina en solo 13 ojos (56.52%) se reportó el tiempo de presentación, la cual tuvo una media de 155.07 meses desde el diagnóstico de artritis reumatoide, una mediana de 120 meses, una moda de 336 meses y una desviación estandar de 122.81 meses. 2 ojos (15.38%) presentaron catarata 24 meses del diagnóstico de la AR (0 meses), 2 ojos (15.38%) a los 60 meses, 2 ojos (15.38%) a los 96 meses, 2 ojos (15.38%) a los 120 meses, 2 ojos (15.38%) a los 180 meses, 2 ojos (15.38%) a los 336 meses y 1 ojo (7.69%) a los 384 meses (Gráfica 41).

Laboratorios

De los 165 pacientes incluidos en el estudio (n=65), se reportaron los siguientes laboratorios: factor reumatoide elevado 49 pacientes (29.7%), normal 5 (3%), sin datos (no resultados reportados en el expedientes) 111 pacientes (67.2%), Anti-CCPs elevados en 11 pacientes (6.7%), normales 6 (3.6%), sin datos 148 (89.7%), ANAs elevados en 27 pacientes (16.4%), normales 14 (8.5%), sin datos 124 (74.9%), SS-A elevado en 17 pacientes (10.3%), normales 25 (15.2%), sin datos 123 (74.5%), VSG elevada en 50 pacientes (30.3%), normal 17 (10.3%), sin datos 98 (59.4%) y la PCR elvda en 29 pacientes (17.6%), normal 19 (11.5%) y sin datos 117 (70.9%) (Gráfica 42).

13.0 DISCUSIÓN

Datos demográficos

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica, progresiva, autoinmune y crónica con manifestaciones oculares leves a severas que han sido descritas en diversas publicaciones, ninguna de ella de origen mexicano.^{1, 2, 3, 4, 5, 20}

En esta investigación se examinaron los expedientes de pacientes con artritis reumatoide de 3 centros oftalmológicos, 2 de ellos privados (COU, HZH) y uno orientado a pacientes de bajos recursos (CSI), lo cual hace que nuestra población sea diversa. Se incluyeron 165 pacientes con una edad media de 54.91 años. En el género femenino la edad media fue de 54.99 y en el masculino de 53.83, siendo similares, sin embargo, los pacientes femeninos su rango oscilaba entre los 15-81 años contra los masculinos de 38-86 años, siendo más jóvenes en la edad de inicio los femeninos. La edad fue similar a lo encontrado en la literatura, como en el estudio de Costa-Moura, de Brasil, 2012, en la que la edad media fue diagnóstico fue de 44 años. El del estudio de Ammapati, no concuerda con el nuestro, en el cual la edad media fue de 43.85 años (rango de 30-50 años)².

En cuanto a la distribución femenino: masculino, se mantuvo como la descrita en la literatura, siendo las mujeres un 92.7% y los hombres 7.3%.^{1, 3, 4, 5, 20}, aunque en el estudio de Ammapati se vuelve a presentar una diferencia, siendo el 78% pacientes femeninos y 22% masculinos², así como en el estudio de Reddy, et al, de la India, 1977, en la cual los pacientes femeninos son el 64% y los masculinos el 36%.²³

Diagnósticos y comorbilidades

En la literatura revisada, los estudios de la India, uno de Egipto y el de Costa-Moura son los únicos que muestran el tiempo de seguimiento: 1 año, y la duración de la AR: 12.2 años. El artículo de Ammapati, et al, de la India, del 2015, antes mencionado se estudiaron 196 pacientes, los cuales los dividieron en pacientes con manifestaciones oculares, en los que la duración de la AR fue de 5.4 años y pacientes sin manifestaciones oculares en los que la duración 2.1 años.² En el estudio de Charanya, et al, de la India, 2015, incluyeron 50 pacientes, de los cuales la mayoría tuvo una duración de la AR de entre 1 a 5 años.²² Dichos estudios difieren del nuestro, ya que en nuestra población se reportó el tiempo de evolución en 83.63% de los pacientes con una media de 125.88 meses (10.49 años) con un máximo de 612 meses (51 años). La media del tiempo de seguimiento fue de 1483.8 días (4.06 años) con un máximo de 7897 días (21.63 años). Siendo ambos parámetros de gran valor para este estudio.

En el estudio de Costa-Moura reportan que la comorbilidad sistémica más frecuente fue la hipertensión arterial sistémica con 44.1%, seguida de la dislipidemia (23.3%), hipotiroidismo 20.8% y diabetes (15.8%), no hacen mención del síndrome de Sjögren.²⁴ En nuestro estudio, en cuanto a las comorbilidades se observó que el 44.84% de los pacientes sólo tenía el diagnóstico de AR sin presentar alguna comorbilidad, el resto (55.2%) presentaron una o más comorbilidades sistémicas, siendo la más frecuente el síndrome de Sjögren secundario (51.06%), seguida de la diabetes mellitus tipo II y la hipertensión arterial sistémica (13.47% cada una) y el hipotiroidismo con 12.76%.

El 3.6% de los pacientes presentaban tabaquismo positivo. El estudio de Costa-Moura el tabaquismo se presento de forma más importante, dividiéndolos en 23.5% de exfumadores y 31% de fumadores actuales.²⁴ A su vez en el estudio de Ruiz-Esquide et al, de España, 2011, mencionan la importante asociación del tabaco con la actividad de la AR, así como la elevación de los Anti-CCPs.²¹

Se observó que el 97.6% de los pacientes negaron antecedentes heredofamiliares para SS y 92.1% para AR. EN ninguno de los artículos similares a nuestro estudio se habla de los antecedentes heredofamiliares, teniendo en cuenta que son parte de la fisiopatología.

Motivos de consulta

El principal motivo de consulta de primera vez fue ojo seco (34.5%), seguida de la referencia por reumatólogo (19.7%) , visión borrosa (17.9%) y referencia por oftalmólogo (7.9%). Tampoco en la literatura antes mencionada se estudia los motivos de consulta de los pacientes. ^{1, 3, 4, 5, 20, 21, 22, 23, 24}

De los pacientes que fueron referidos por reumatólogo, el 40.6% fue por diagnóstico de SS, seguido de diagnóstico de AR (43.8%) y uso de cloroquina (15.6%).

En cuanto a los referidos por oftalmólogos se observó que era para el manejo o diagnóstico de complicaciones o patologías de manejo especializado como escleritis, escleromalasia perforans, queratoconjuntivitis sicca grave o PUK

Se puede hacer notar que la referencia por parte de otros médicos juega un papel importante en cuanto al motivo de consulta del paciente y a su pronta detección de complicaciones.

Agudeza visual y presión intraocular

Se observó que la agudeza visual media inicial (0.2733 LogMAR) fue similar a la final 0.29955. Sólo en el estudio de Ammapati se menciona la agudeza visual como “normal” sin dar ningún dato estadístico de ella.²

Cabe mencionar que se observó una peor agudeza visual final en los pacientes masculinos con respecto a los femeninos (0.5158 vs 0.2782 LogMAR).

La presión intraocular media fue de 14.93, entrando dentro de los parámetros normales. ⁸

Manifestaciones relacionadas con el ojo seco y córnea.

El DGM media fue de 1.07+, siendo ligeramente mejor en masculinos que en femeninos (0.58 vs 1.11 +). Tampoco se reportó en la literatura antes mencionada. ^{1, 3, 4, 5, 20, 21, 22, 23, 24}

El TRPL medio fue de 3.93 segundos, siendo similar en ambos géneros. Cabe recalcar que sólo estaba reportada en el 36.66% de los ojos. Ammapati, dividió el TRPL en pacientes con manifestaciones, con una media de 7.7 segundos y en pacientes sin manifestaciones con una media de 14.1 segundos, siendo en ambas poblaciones mayor que la nuestra. ²

La prueba de Schirmer tipo 2 tuvo una media en la población global del estudio de 6.0251 mm, siendo ligeramente peor en el género femenino (6.17 vs 7.7 mm). Sólo fue reportada en 57.2% de los ojos. Siguiendo con el mismo modelo Ammapati dividió su población en pacientes con manifestaciones, con

una media de 4.2 mm y en pacientes sin manifestaciones con una media de 12.3 mm, siendo el promedio similar al nuestro. Sin embargo en el estudio de Jayaraj, et al, de la India, 2016, la prueba de Schirmer lo reporta inferior a 5 mm y hace una correlación con el tiempo de duración de la AR en años , en el cual se observa una disminución de esta. (Gráfica 44).²⁵

La prueba de tinción con fluoresceína, reportada como QPS fue igual o mayor que 1+ en 56.6% de los ojos, estando el 62% de los ojos con 2 o 3+. En el estudio de Charanya, se menciona la presencia de la QPS en 15-25% de su población.²²

La Epiteliopatía en parches fue raramente reportada (1.8% de los ojos), presentándose a los 24 meses.

El SICCA score fue reportado en 57.2% de los ojos, teniendo una media global de 6 puntos, con una moda de 9, siendo similar en ambos géneros, femenino 6.04 vs masculino 6.5.

0.9% de los ojos presentaron defecto epitelial persistente.

Ninguna de las tres manifestaciones previas fue mencionada previamente por la literatura revisada.^{1, 3, 4, 5, 20, 21, 22, 23, 24}

La SLK se presentó en 13.3% de los ojos, con una media de presentación a los 46.1 meses, sin embargo se observó que el 74.35% de los ojos (29 ojos) presentó la SLK después del año de diagnóstico. El 95.5% de los ojos que la presentaron eran de pacientes femeninos, lo cual puede explicarse por la demografía de la población. Se hace notar que el 85.7% de los ojos eran de pacientes con AR+SS y 14.3% de pacientes sólo con AR.

20% de los ojos tuvieron adelgazamiento estromal corneal, de estos, el 41.66% lo presentaron al momento del diagnóstico de la AR, mientras que el 58.33% se presentó después de los 60 meses desde el diagnóstico.

Se presentaron las úlceras corneales en 4.24% de los ojos, siendo el 64.3% de localización central y el 66.66% se presentaron al momento del diagnóstico de la AR o un mes antes. Se observó que de los 24 ojos masculinos incluidos en el estudio 5 tuvieron úlcera corneal (20.83%) contra 9 ojos femeninos (2.94%), presentando úlcera corneal casi 10 veces más que el sexo femenino.

7.6% de los ojos presentó PUK, de estos el 52.4% lo manifestó previo o al momento del diagnóstico de AR, 9.5% a los 12 meses y el 38% de los ojos posterior a los 60 meses. Se vio que el 16.6% de los ojos masculinos presentaron PUK vs el 6.8 % de los ojos femeninos, presentando así casi 10 veces más dicha manifestación los hombres. Guimarães-Bettero et, al, de Brasil, 2008, menciona en su población una presentación del PUK de 2.8%, siendo todos sus pacientes mujeres.³ Así mismo este autor expone dos gráficas sumamente interesantes (Gráfica 45 y 46), donde podemos observar la prevalencia de las manifestaciones en su población así como su cambio conforme el tiempo de evolución de la AR, siempre siendo predominante la sequedad ocular.³

Se observó que los leucomas corneales se presentaron en 6.66% de los ojos, siendo más frecuentes en la periferia (54.54%). El 58.33% de los ojos presentaron leucomas después de 24 meses de diagnóstico y el 33.3% fueron antes del primer de diagnóstico.

Los leucomas estuvieron presentes en el 16.66% de los ojos masculinos vs el 5.88% de los ojos femeninos, no se puede deducir si se debe al tipo de trabajo que usualmente realizan los hombres o por complicaciones de la misma AR dado que es un estudio retrospectivo. Charanya reporta leucomas en el 1% de su población.²²

El 100% de los ojos que presentó queratocono eran mujeres, esto puede explicarse debido a la demografía de la población. El queratocono estuvo presente en 0.6% de los ojos.

Conjuntiva y esclera.

Sólo el 1.2% de los pacientes presentaron simblefarón, no estando relacionado con la AR, sino asociado a pénfigo ocular.

Por su parte el pterigión estuvo presente en el 8.2% de los ojos, siendo la localización nasal la más común (85%) y de predominio en el género femenino (96.3%, n=27 ojos). El 31.25% de los pterigionos se manifestaron al momento del diagnóstico, 18.75% fue entre los 12 y 24 meses, y el 50% después de los 84 meses.

La epiescleritis se manifestó en 1.5% de los ojos, siendo la más frecuente la forma nodular (80%). El 60% de las epiescleritis se manifestaron al momento del diagnóstico, mientras que el 40% fue después del año. En la literatura hindú oscila en el 1%, mientras que en la británica aumenta al 6.3%.^{1, 2, 25, 26}

En cuanto a las escleritis, estas se presentaron en el 6.6% de los ojos, siendo la más frecuente la forma anterior difusa (50%). El 40% de las epiescleritis se manifestaron antes o al momento del diagnóstico, 26.66% entre los 6 meses y el año y el 33.33% después de los 72 meses. En la literatura británica oscila entre el 0.7 al 6.3%²⁶, en la brasileña 1.7%³ y en la hindú 2.02%, siendo la más frecuente la forma nodular.¹

En cuanto a las pupilas el 98.8% eran redondas y reactivas. Ninguna presentó rubeosis.

Glaucoma y Uveítis.

El 3.9% de los ojos tenían diagnóstico de glaucoma, presentándose por igual el GPPA y el glaucoma secundario con 46.15% cada uno. El 63.63% de los ojos presentaron glaucoma al momento del diagnóstico, el resto, 36.6% se presentó hasta después de los 36 meses. Charanya, es le único que menciona al glaucoma presentándose en el 4% de su población, y no lo clasifica.²²

Cabe recalcar que ningún ojo presentó alguna clase de uveítis. Charanya la reporta en el 1% de su población, sin dar mas especificaciones. En la literatura británica reportan que no hubo ningún caso en su casuística de 100 pacientes.²⁶

Cristalino

La mayoría de los pacientes tenían un cristalino claro (59.09%) y 33.93% presentaron catarata. Se encontró que la tipo más frecuente de catarata fue la nuclear con 65.9% , seguida de la subcapsular 17.7%. 25% de

las cataratas estaban presentes al momento del diagnóstico de la artritis reumatoide, 20% se presentaron al año, 30% entre los 36 y 120 meses y el 25% después de los 240 meses. Jayaraj, menciona que la catarata asociada a AR en su población es se presentó en el 1%, sin embargo no da mayores especificaciones. ²⁵

Nervio óptico.

Los nervios ópticos sólo fueron descritos en cuanto a su excavación para fines de este protocolo, siendo la media 0.41. Ninguno de los estudios antes mencionados, describe patología del nervio o su excavación.

Mácula.

Se observó que la mayoría de los ojos presentaba una mácula sana en el 86.66%. En cuanto a la Maculopatía por cloroquina estuvo presente en 6.96%. Sólo el 15.38% se encontraba presente al momento del diagnóstico, el resto se presentó después de los 24 meses del diagnóstico, siendo lo más tardía mente registrado a 384 meses (32 años) del diagnóstico de AR. Cousta-Moura menciona que la incidencia de Maculopatía por cloroquina en su población brasileña es del 1%, mucho menor que la nuestra.

Así mismo la DMRE se presentó en 3.62% de los ojos , siendo la más frecuente la variante seca (81.81%). Es importante mencionar en que 1.21% no se encontraba descrita la mácula. No se menciona en ninguno de los artículos. ^{1, 3, 4, 5, 20, 21, 22, 23, 24}

Laboratorios

El FR estaba elevado en 29.7% de los pacientes, y sin datos en 67.2%. Los anti-CCPs elevados en 6.7%, no reportados en 89.7%, los ANAs elevados en 16.4%, no reportados en 74.9%, SS-A elevado e 10.3%, no reportado en 74.5%, la VSG elevado en 30.3%, no reportada en 59.8% y la PCR elevada en 17.6%, no reportada en 70.9%. Lo anterior es relevante en el sentido que la mayoría de los pacientes no contaba con sus laboratorios reportados en el expediente o copias de ellos.

14.0 CONCLUSIÓN

En nuestra población se observa que la agudeza visual se mantiene estable a lo largo del seguimiento y que la prevalencia de las complicaciones graves reportadas se mantiene más bajo que el resto de las publicaciones que se estuvieron revisando, lo cual nos habla del manejo y detección oportuna de las manifestaciones oculares por parte de nuestro oftalmólogos. Un gran aporte son las gráficas de tiempo de presentación de las manifestaciones, que a pesar de tener pocos casos, nos dan un panorama del pico de presentación de las distintas patologías, observando que varias de ellas se presentan al momento del diagnóstico de la AR, o que dichas manifestaciones contribuyeron para que el diagnóstico de la AR pudiera hacerse. Esto también nos hace preguntarnos si necesitaremos un cribado o método de detección de la AR más extenso. También este tipo de gráficas nos pueden poner en alerta a los oftalmólogos para vigilar de forma más estrecha a los pacientes con AR en los picos de incidencia de las manifestaciones dependiendo del tiempo de evolución. Aún así hace falta más información para poder general unas guías de manejo más específicas para nuestra población.

Otro punto para enfatizar es el hecho de que gran parte de los pacientes acudió por ojo seco, pero también por referencia de otros médicos, lo cual hace que el trabajo multidisciplinario sea más importante y una tendencia a que debe ir medicina para el manejo integral del paciente.

Por todo lo anterior, este protocolo es uno de los más completos que hay en la literatura, recalcando que es el único que estudia la población mexicana. Se abarcan todas las manifestaciones descritas, si bien una de sus desventajas es ser un estudio retrospectivo, alcanza a aportar valiosa información, no solo a nivel descriptivo, si no también a nivel de calidad en las instituciones, ya que se observa que varios de los expedientes no contaban con datos valiosos como los valores de los laboratorios, lo cual hubiera podido enriquecer aún más este protocolo. Así mismo, plantea varias interrogantes, entre ellas el hecho de hacer un estudio más extenso, con mayor seguimiento y número de pacientes, incitando a comparar tanto pacientes masculinos contra femeninos y pacientes de instituciones públicas contra privadas para así valorar si hay alguna correlación entre el tipo de manifestaciones y su prevalencia. A su vez, sería interesante añadir el factor “control” y tratamiento de la artritis reumatoide para valorar si afecta al inicio o gravedad de las manifestaciones oculares. Se podría también extender este protocolo al evaluar el tipo y frecuencia de cirugías oftalmológicas que se realizan en estos pacientes.

15.0 TABLAS

	EDAD	TIEMPO DE SEGUIMIENTO	TIEMPO EVOLUCION MESES
POBLACION TOTAL			
N	165	165	138
Media	54.91	1483.80	125.885
Mediana	56	760.00	84.000
Moda	67	1	12
Desv. Desviación	13.7	1717.114	122.6588
Asimetría	-0.419	1.298	1.383
Error estándar de asimetría	0.189	0.189	0.206
Curtosis	0.003	1.201	1.679
Error estándar de curtosis	0.376	0.376	0.410
Mínimo	15	1	0.1
Máximo	83	7897	612.0
GENERO FEMENINO			
N	153	153	129
Media	54.99	1519.07	125.512
Mediana	56	650.00	84.000
Moda	68	1	12.0
Desv. Desviación	13.747	1756.783	122.2751
Asimetría	-0.498	1.257	1.400
Error estándar de asimetría	0.196	0.196	0.213
Curtosis	0.048	1.018	1.827
Error estándar de curtosis	3.90	0.390	0.423
Mínimo	15	1	0.1
Máximo	81	7897	612.0
GENERO MASCULINO			
N	12	12	9
Media	53.83	1034.17	131.222
Mediana	50.50	904.00	84.000
Moda	43	1	84.0
Desv. Desviación	13.617	1036.571	135.6298
Asimetría	0.819	0.942	1.417
Error estándar de asimetría	0.637	0.637	0.717
Curtosis	0.292	-0.064	1.049
Error estándar de curtosis	1.232	1.232	1.400
Mínimo	36	1	5.0

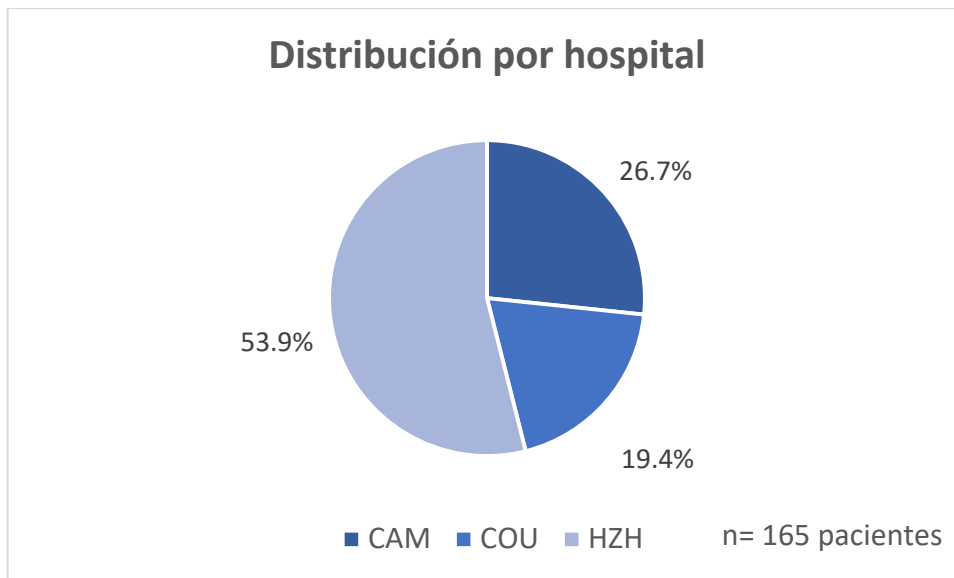
Máximo	83	2954	408.0
--------	----	------	-------

Tabla 6. Edad, tiempo de evolución y tiempo de seguimiento de los pacientes con artritis reumatoide en general y por género.

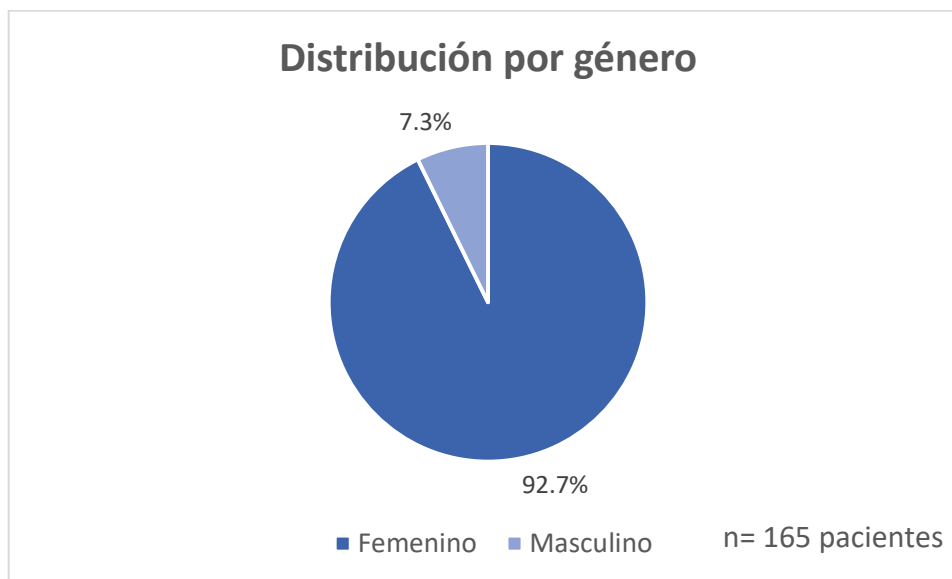
Disfunción de las glándulas de meibonio			
Datos	Población total	Femenino	Masculino
N	328	304	24
Media	1.07	1.11	0.58
Mediana	0.00	0.00	0.00
Moda	0	0	0
Desv. Desviación	1.346	1.360	1.060
Mínimo	0	0	0
Máximo	4	4	3

Tabla 7. Disfunción de las glándulas de meibonio en los pacientes con artritis reumatoide en general y por género, expresada en + (cruces).

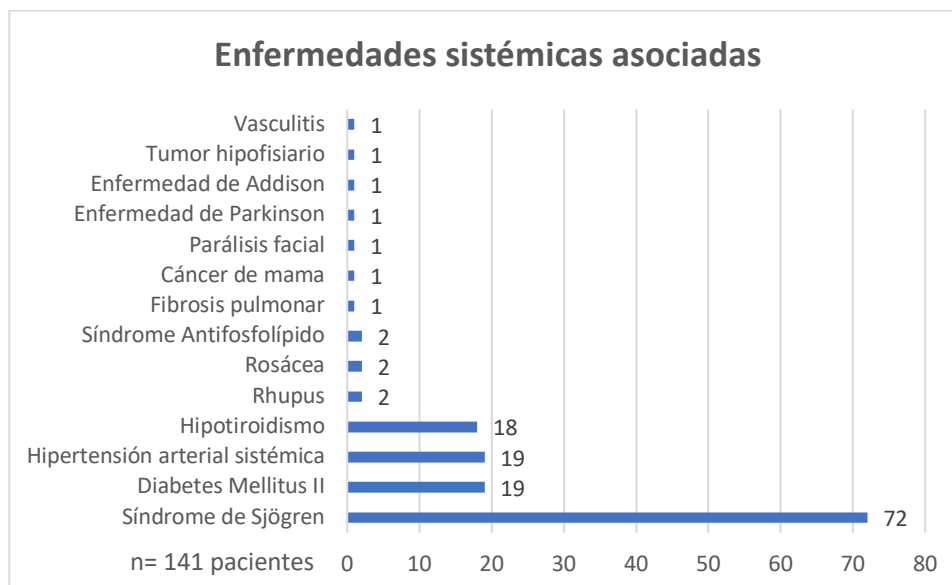
16.0 GRÁFICAS



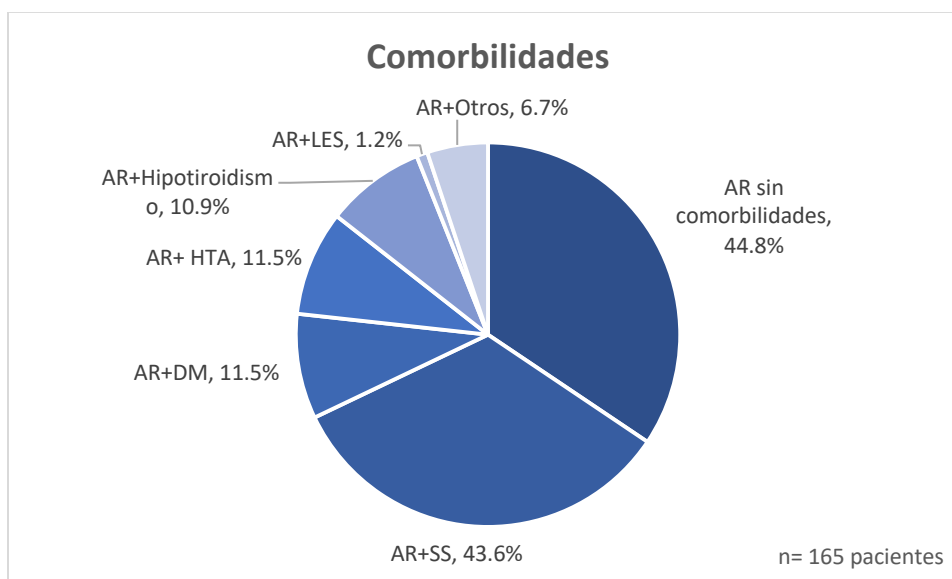
Gráfica 1. Distribución de los pacientes por hospital (n=165 pacientes).



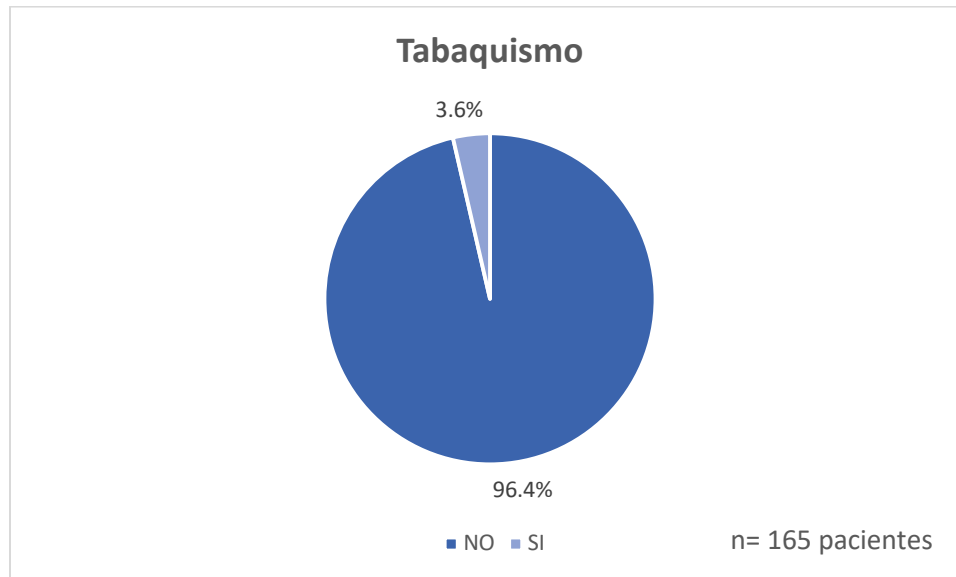
Gráfica 2. Distribución por género (n=165 pacientes).



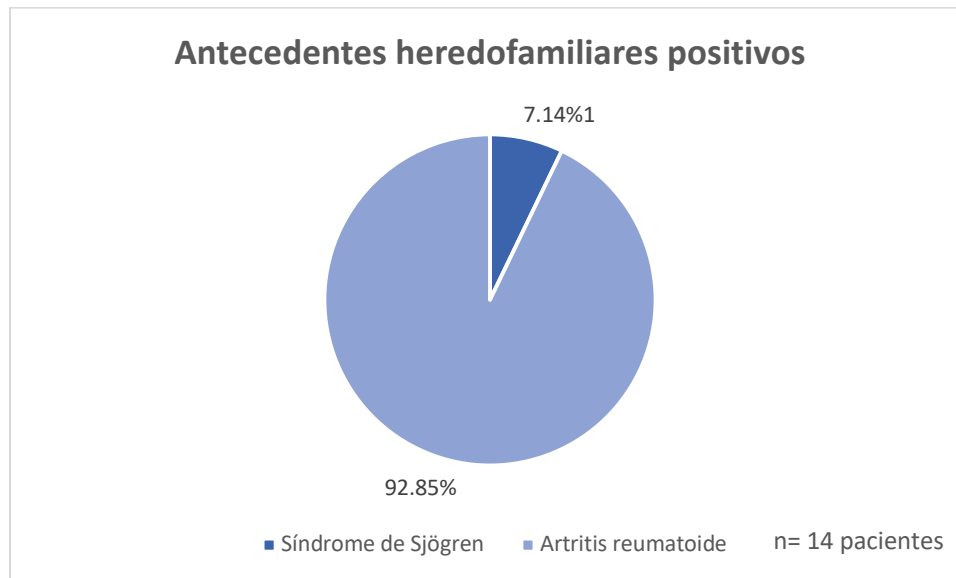
Gráfica 3. Enfermedades sistémicas asociadas en los pacientes con artritis reumatoide (n= 141 pacientes).



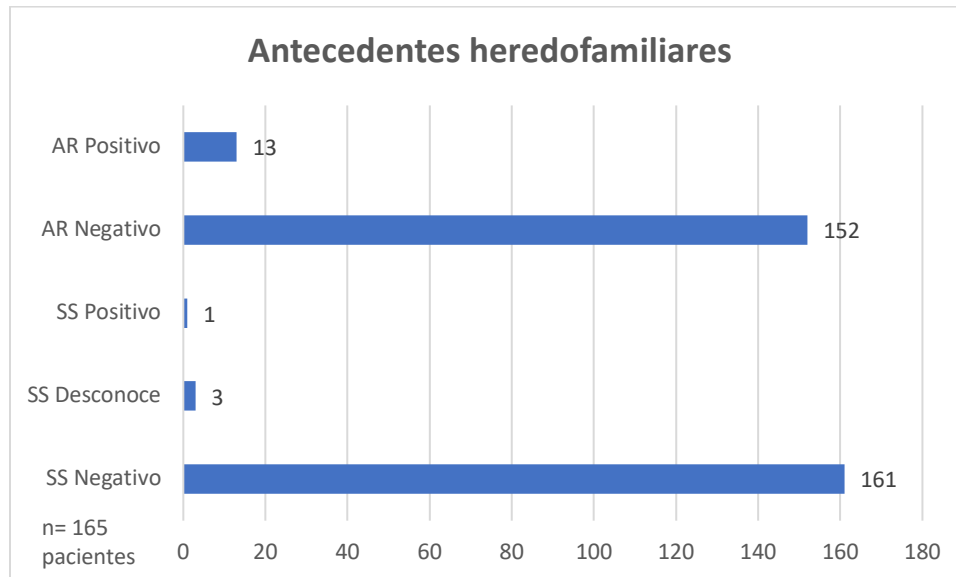
Gráfica 4. Distribución por presencia de comorbilidades en los pacientes con artritis reumatoide (n=165 pacientes). AR + Otros: antecedente de cáncer de mama 1 (0.6%), enfermedad de Still 1 (0.6%), fibromialgia 1 (0.6%), fibrosis pulmonar 1 (0.6%), parálisis facial 1 (0.6%), rosácea 2 (1.2%), síndrome antifosfolípido 2 (1.2%), enfermedad de Parkinson 1 (0.6%), enfermedad de Addison 1 (0.6%), tumor hipofisiario 1 (0.6%), vasculitis 1 (0.6%).



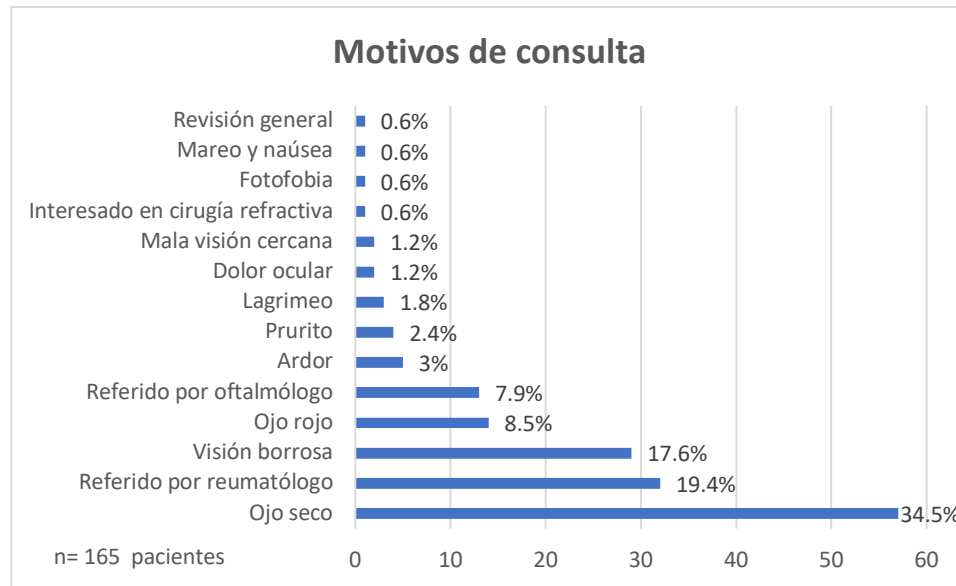
Gráfica 5. Tabaquismo positivo en los pacientes con artritis reumatoide (n=165 pacientes).



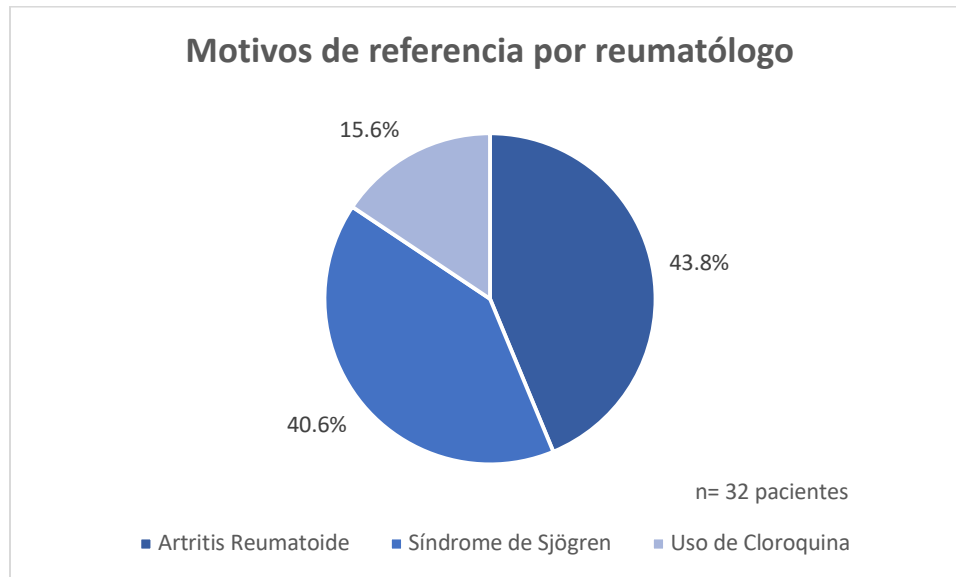
Gráfica 6. Antecedentes heredofamiliares positivos para síndrome de Sjögren y artritis reumatoide (n= 14 pacientes).



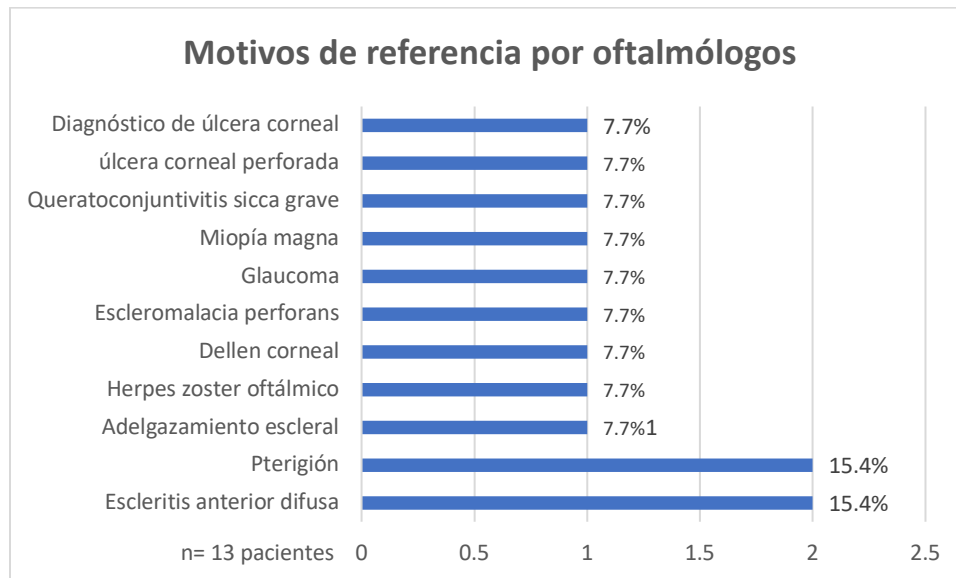
Gráfica 7. Antecedentes heredofamiliares positivos y negativos para artritis reumatoide y síndrome de Sjögren (n=165 pacientes).



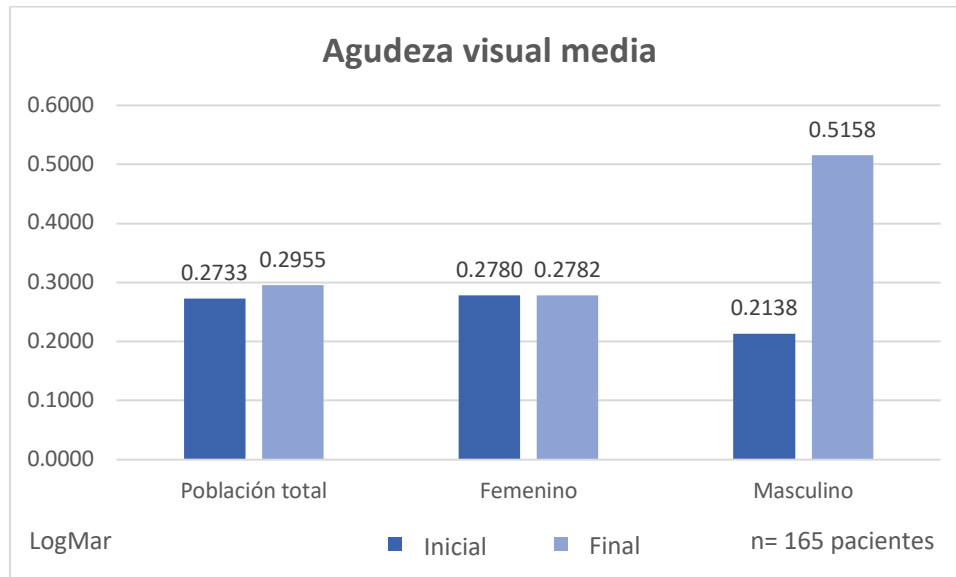
Gráfica 8. Motivo de consulta por primera vez (n=165 pacientes).



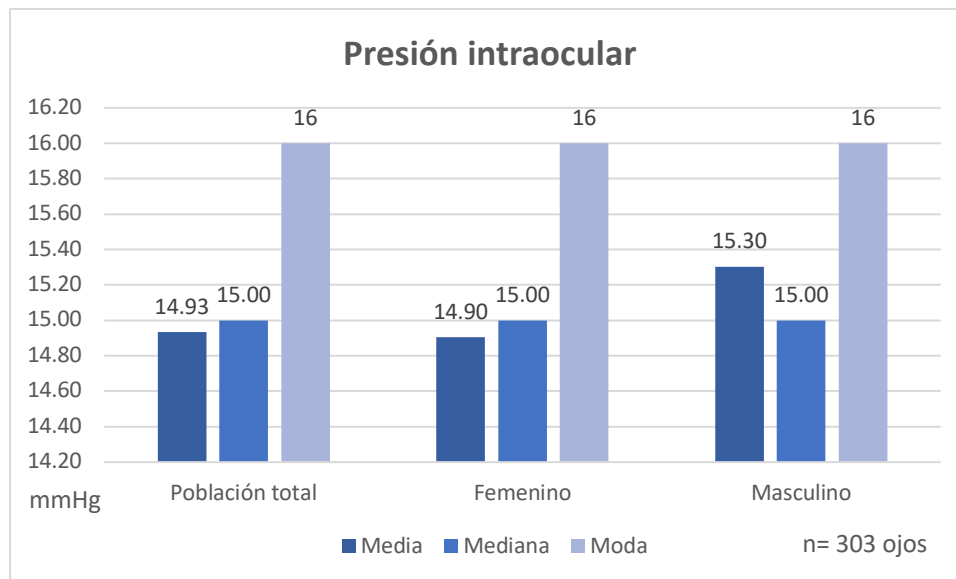
Gráfica 9. Motivos de referencia por reumatologos (n=32 pacientes).



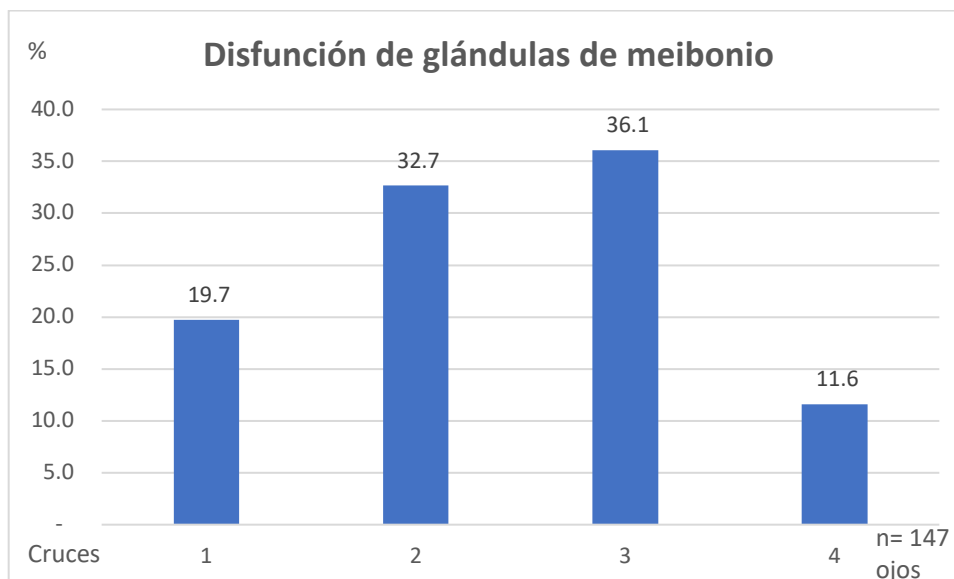
Gráfica 10. Motivos de referencia por oftalm6logos (n=13 pacientes).



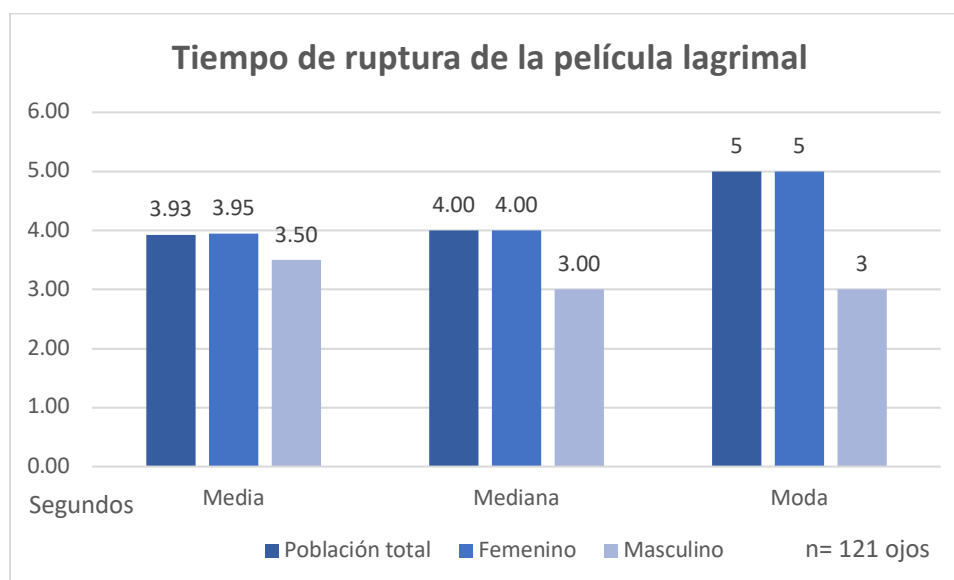
Gráfica 11. Agudeza visual media en los pacientes con artritis reumatoide en general y por género en escala LogMar (n=165 pacientes).



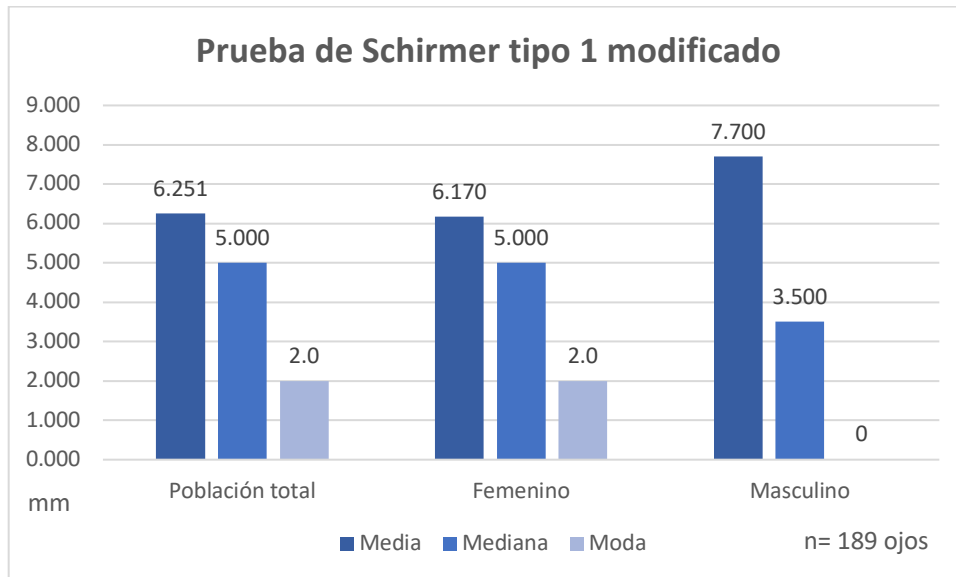
Gráfica 12. Presión intraocular en los pacientes con artritis reumatoide en general y por género en mmHg (n=303 ojos).



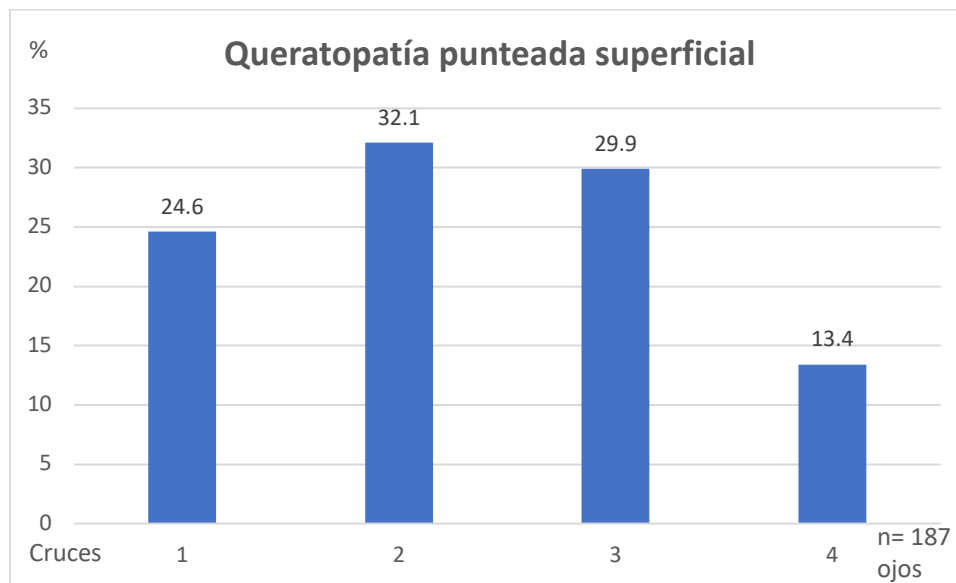
Gráfica 13. Disfunción de glándulas de Meibonio en los pacientes con artritis reumatoide, expresada en cruces (n=147 ojos).



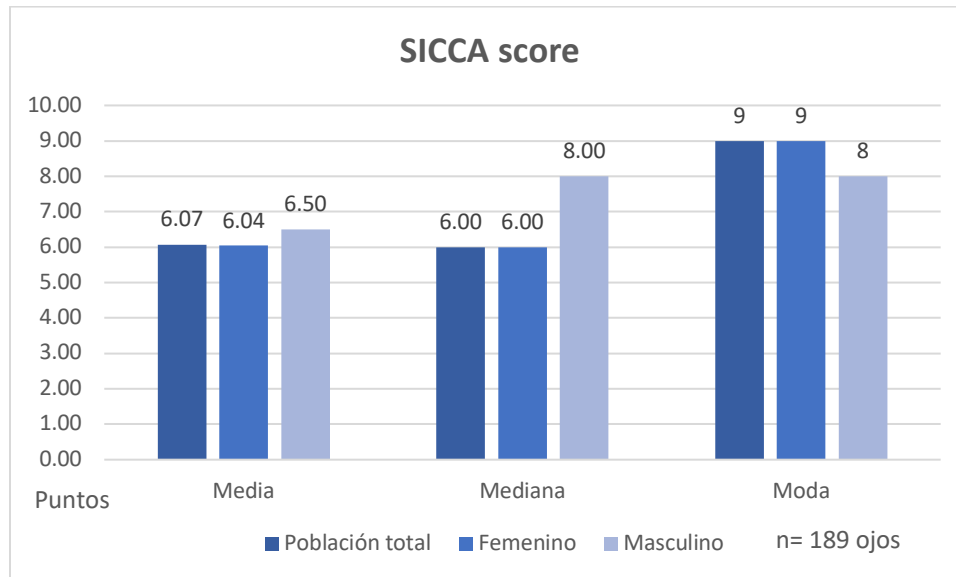
Gráfica 14. Tiempo de ruptura de la película lagrimal (TRPL) en los pacientes con artritis reumatoide en general y por género en segundos(n=121 ojos).



Gráfica 15. Prueba de Schirmer tipo 1 modificado en los pacientes con artritis reumatoide en general y por género expresado en puntos (n=189 ojos).



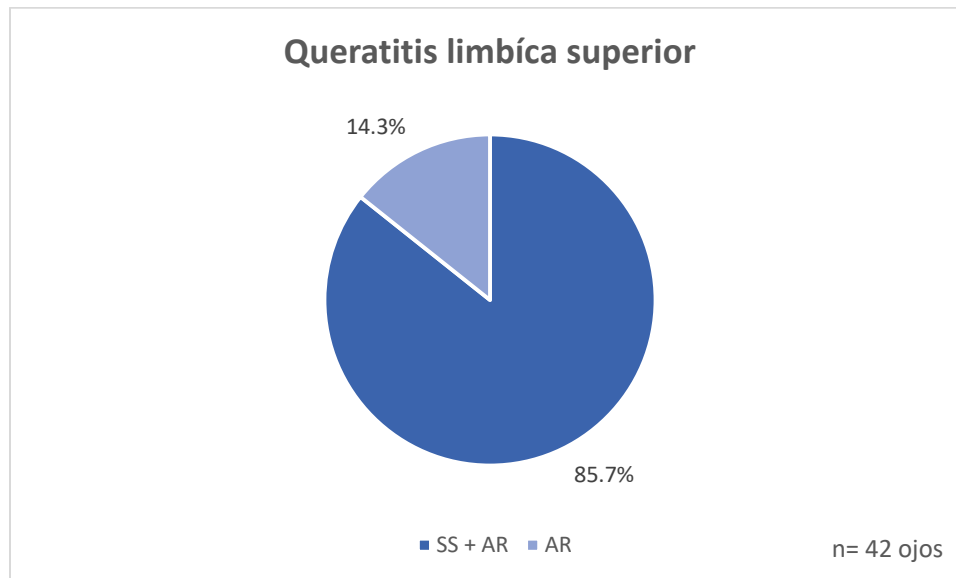
Gráfica 16. Queratopatía punteada superficial positiva en los pacientes con artritis reumatoide expresado en cruces (n=187 ojos).



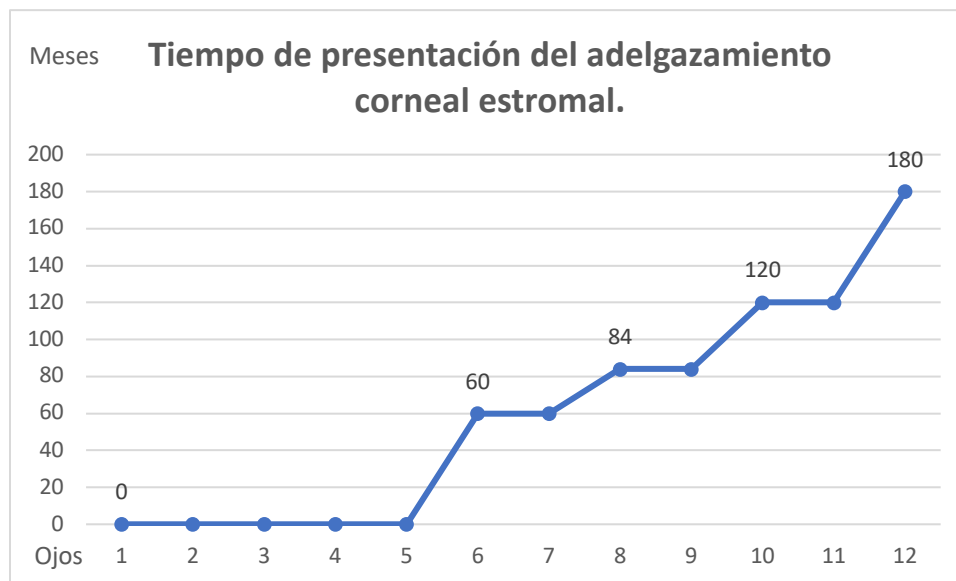
Gráfica 17. SICCA score en los pacientes con artritis reumatoide en general y por género expresado en puntos (n=189 ojos)



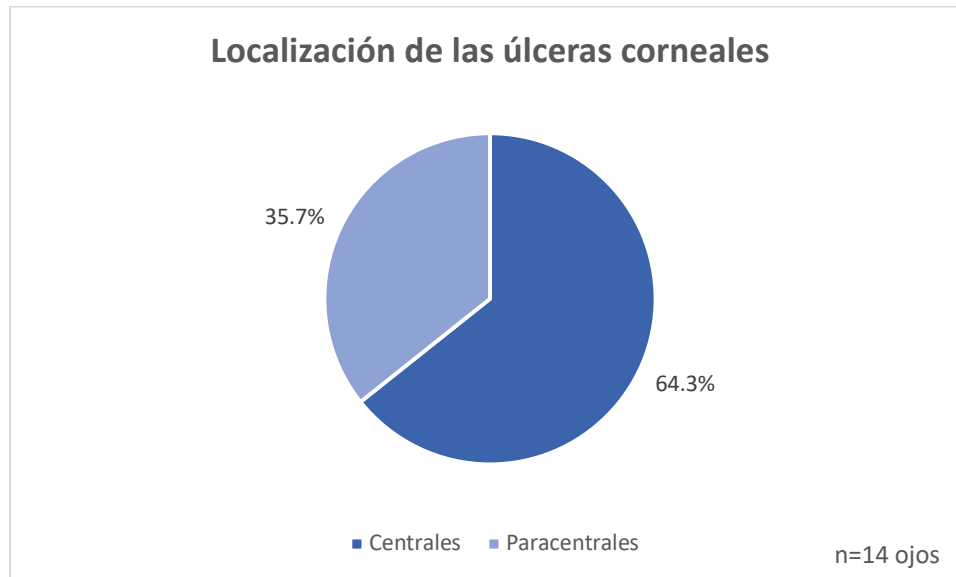
Gráfica 18. Tiempo de presentación de la queratitis límbica superior (SLK) en los pacientes con artritis reumatoide (n= 39 ojos) expresado en meses.



Gráfica 19. Presencia de queratitis limbica superior en pacientes femeninos con síndrome de Sjögren secundario a Artritis reumatoide (SS+AR) y en pacientes sólo con diagnóstico de artritis reumatoide, expresado en porcentaje (n=42 ojos).



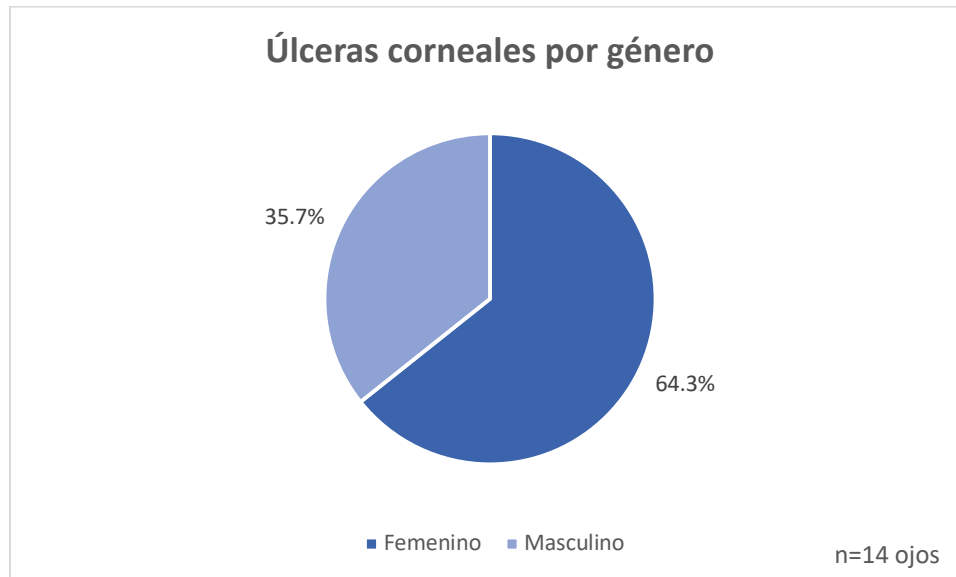
Gráfica 20. Tiempo de presentación del adelgazamiento corneal estromal en los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide (n=12 ojos), expresado en meses.



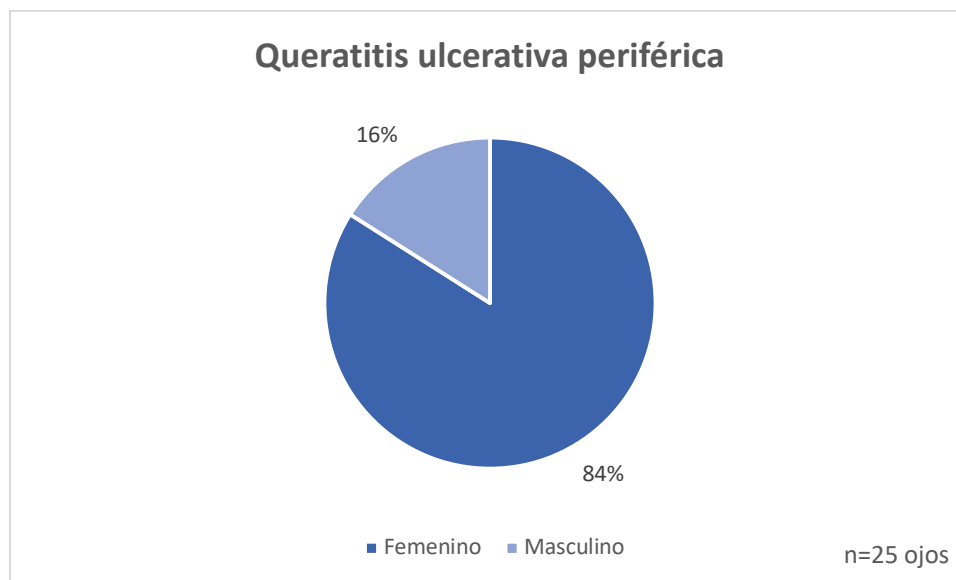
Gráfica 21. Localización de las úlceras corneales en los pacientes con artritis reumatoide, dividido en centrales y paracentrales (n=14 ojos).



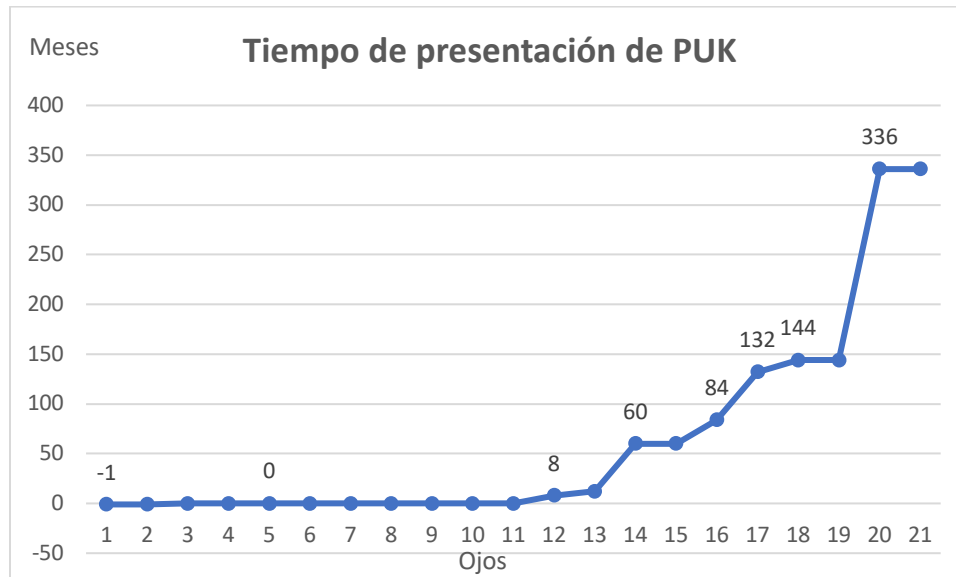
Gráfica 22. Tiempo de presentación de las úlceras corneales en los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide (n=12 ojos), expresado en meses.



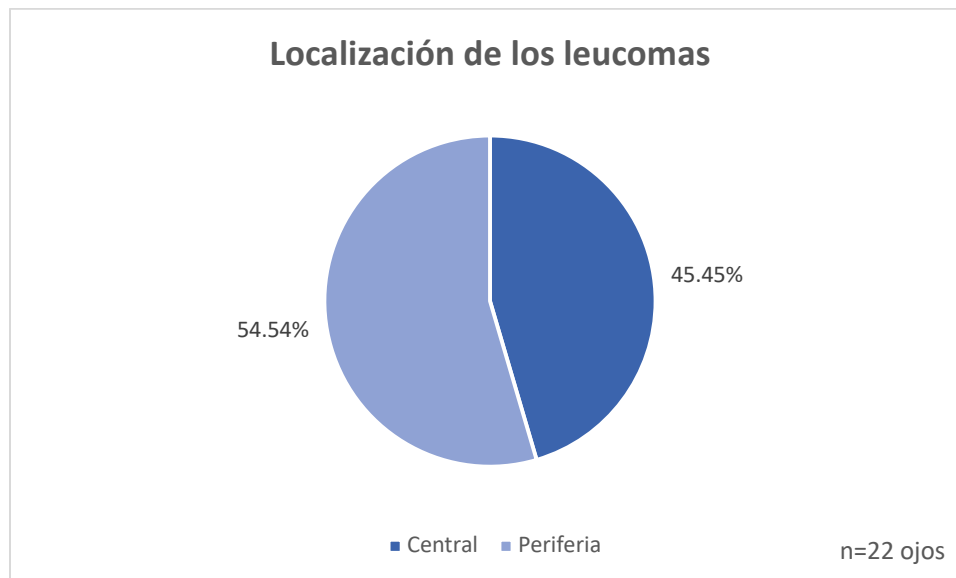
Gráfica 23. Distribución de las úlceras corneales en los pacientes con artritis reumatoide por género (n=14 ojos).



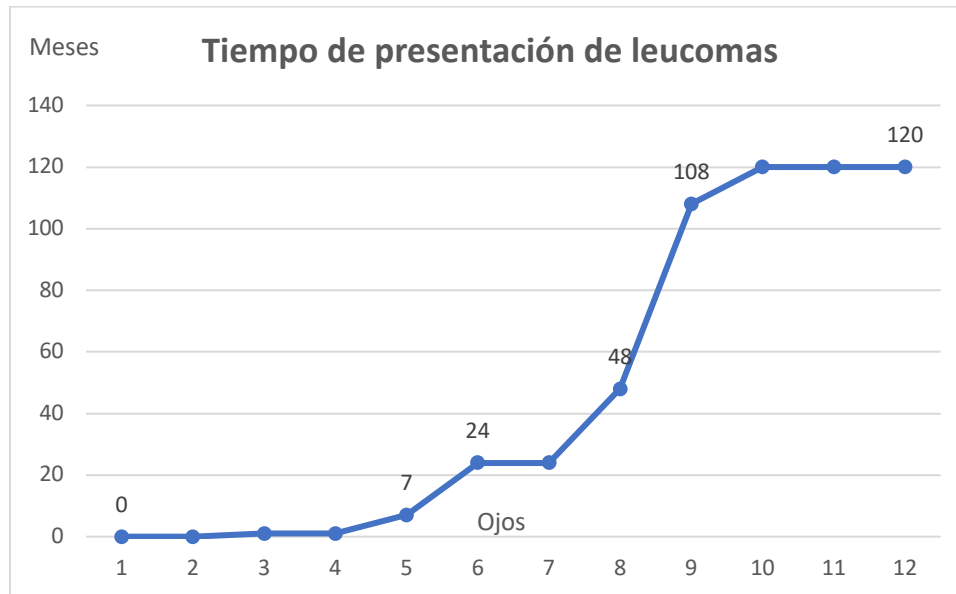
Gráfica 24. Queratitis ulcerativa periférica por género en los pacientes con artritis reumatoide expresado en porcentaje (n=25 ojos).



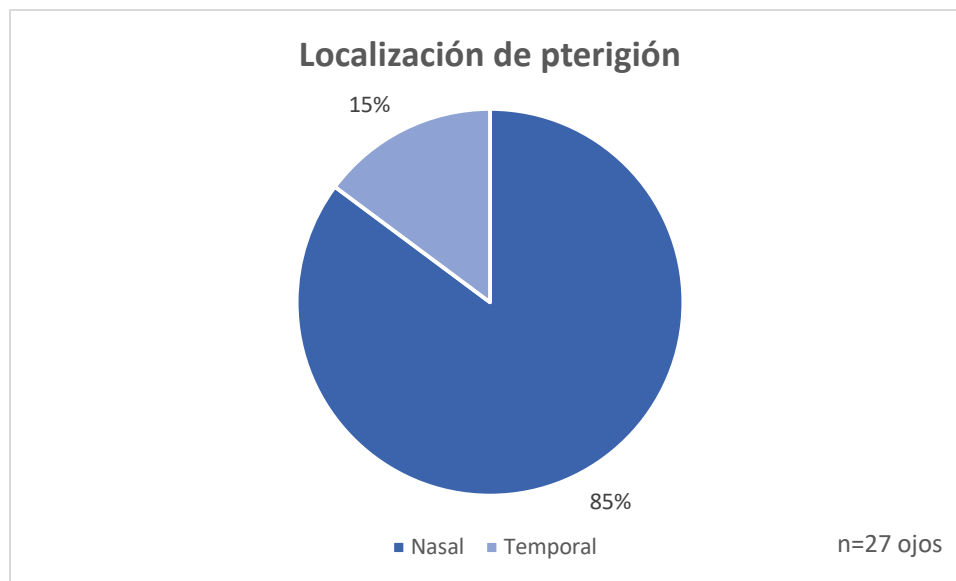
Gráfica 25. Tiempo de presentación de la queratitis ulcerativa periférica (PUK) en los pacientes con artritis reumatoide expresado en meses (n= 21 ojos).



Gráfica 26. Localización de los leucomas: central o periféricos, en los pacientes con artritis reumatoide (n=22 ojos).



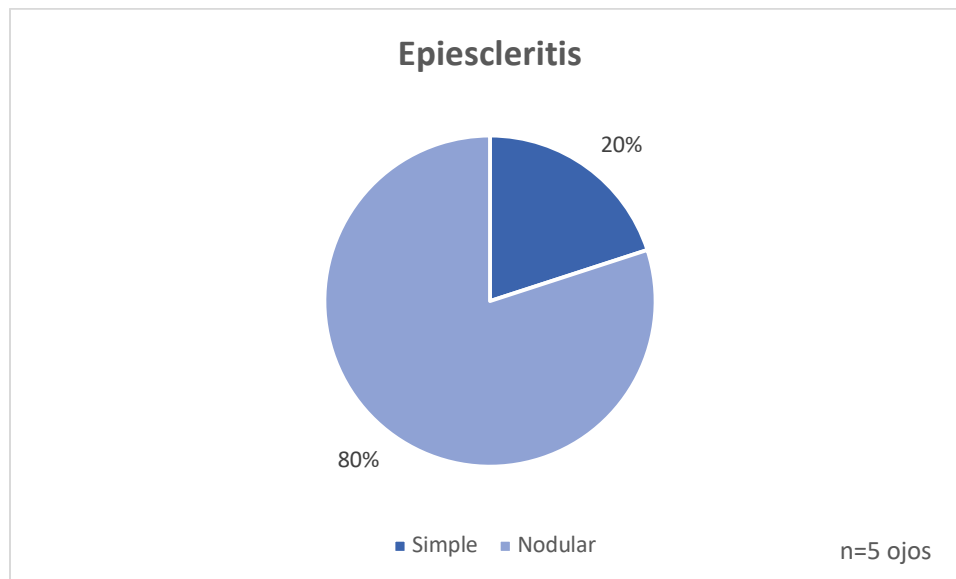
Gráfica 27. Tiempo de presentación de los leucomas en los pacientes con artritis reumatoide, expresado en meses (n=12 ojos).



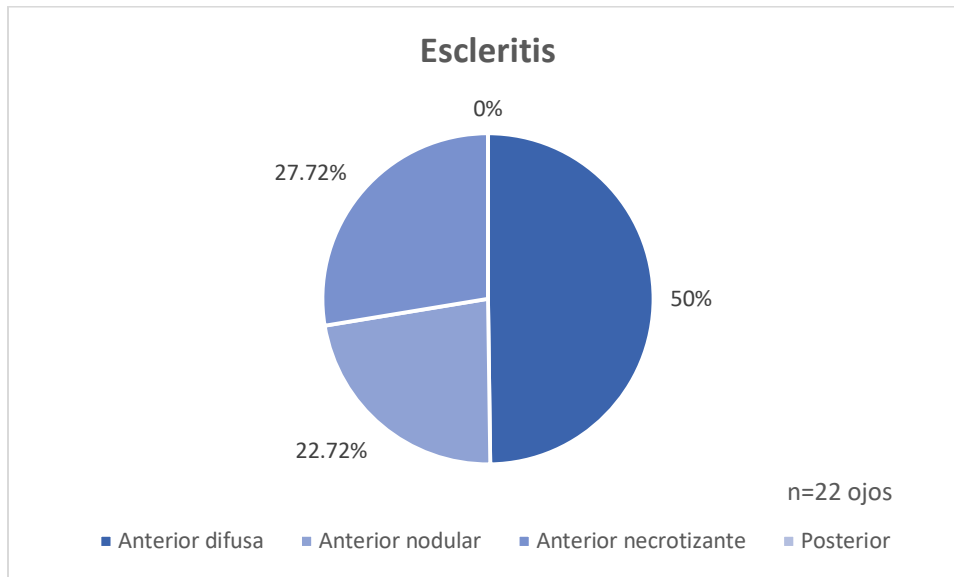
Gráfica 28. Localización de pterigión: nasal o temporal en los pacientes con artritis reumatoide (n=27 ojos).



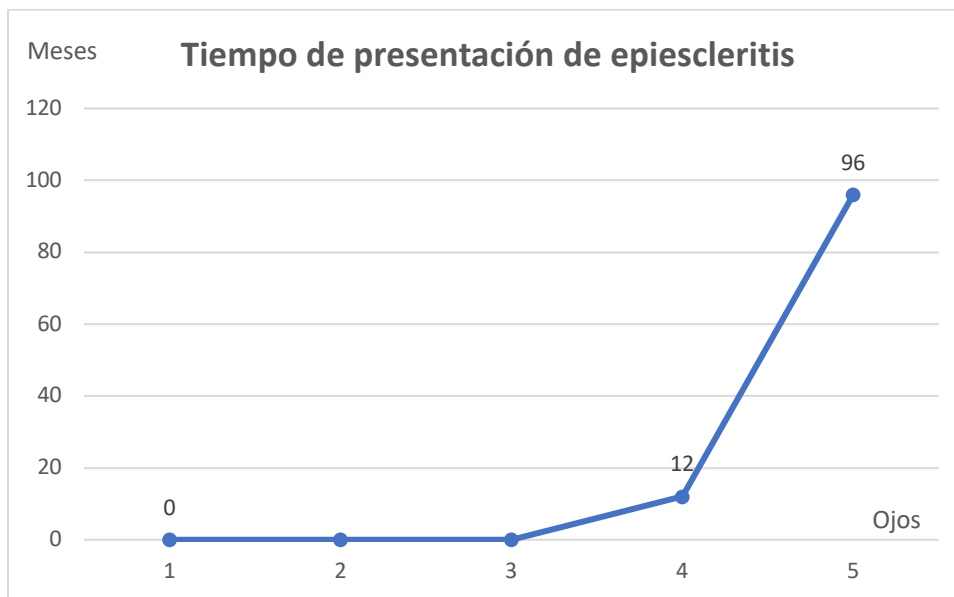
Gráfica 29. Tiempo de presentación del pterigión en los pacientes con artritis reumatoide, expresado en meses (n=16 ojos).



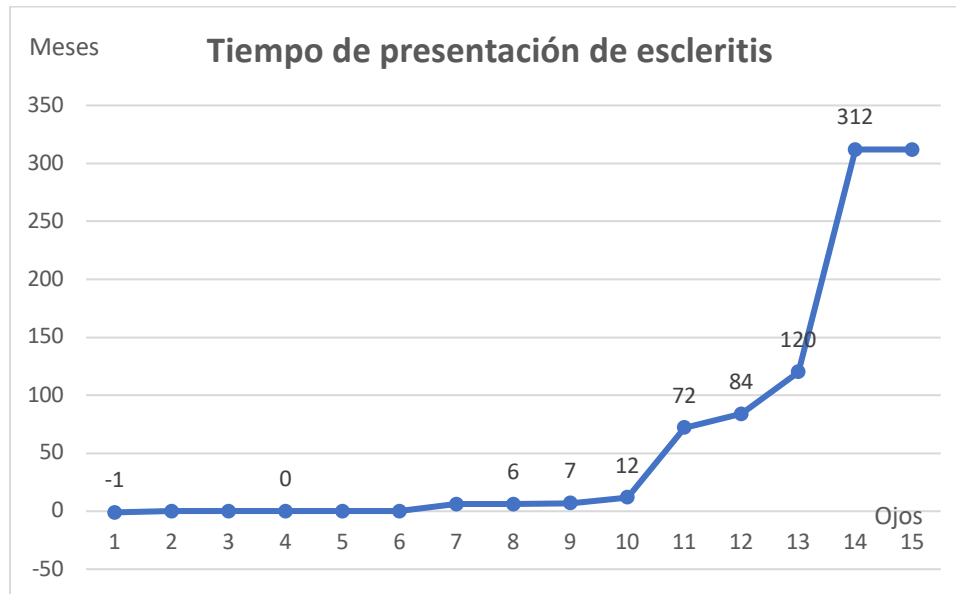
Gráfica 30. Tipos de epiescleritis en pacientes con artritis reumatoide (n=5 ojos).



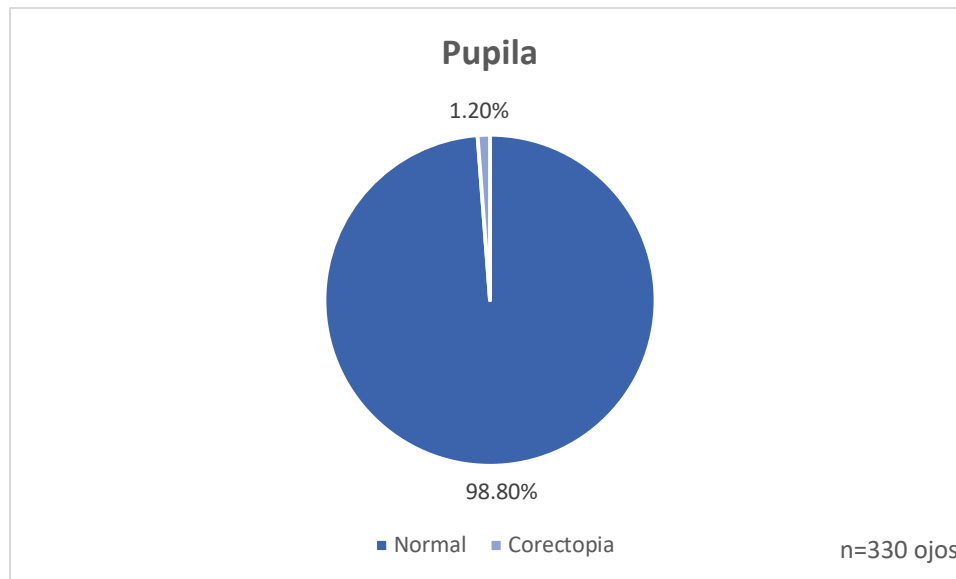
Gráfica 31. Tipos de escleritis en pacientes con artritis reumatoide (n=22 ojos).



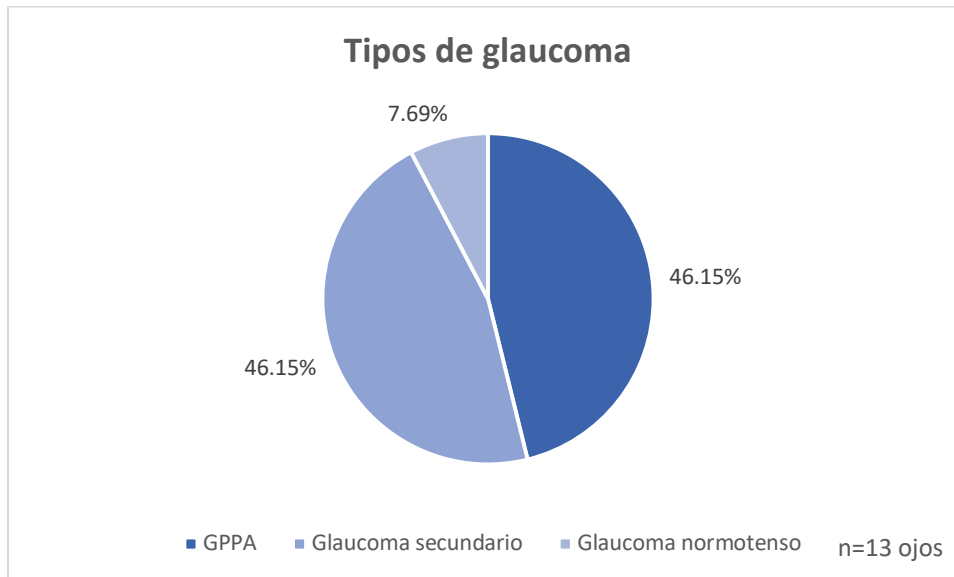
Gráfica 32. Tiempo de presentación de epiescleritis en los pacientes con artritis reumatoide, expresado en meses (n=5 ojos).



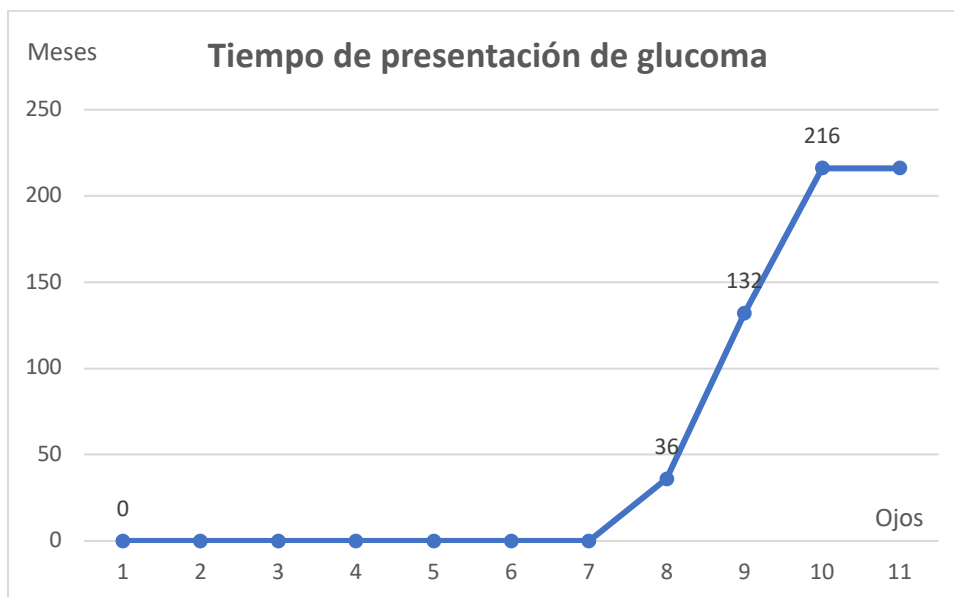
Gráfica 33. Tiempo de presentación de escleritis en los pacientes con artritis reumatoide, expresado en meses (n=15 ojos).



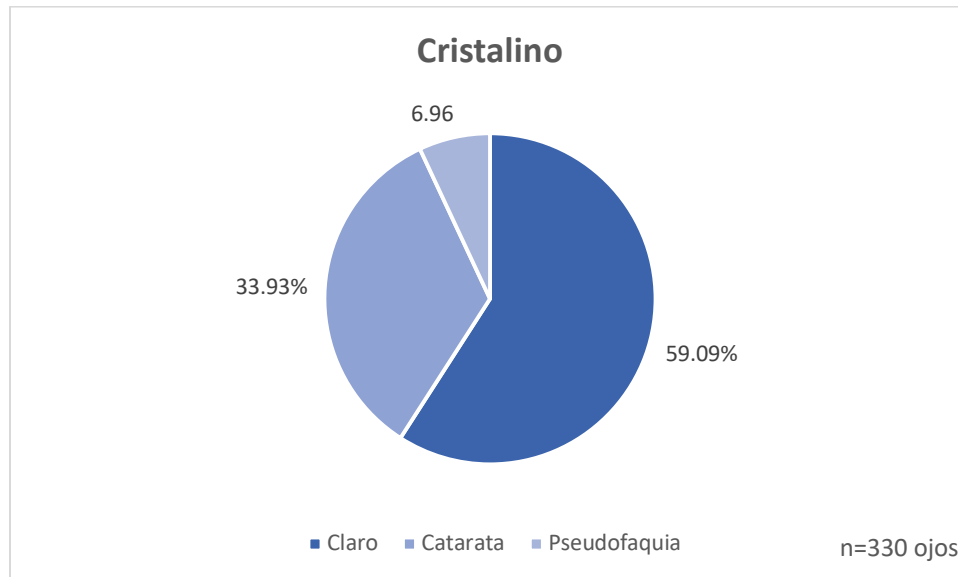
Gráfica 34. Forma de la pupila en pacientes con artritis reumatoide (n=330 ojos).



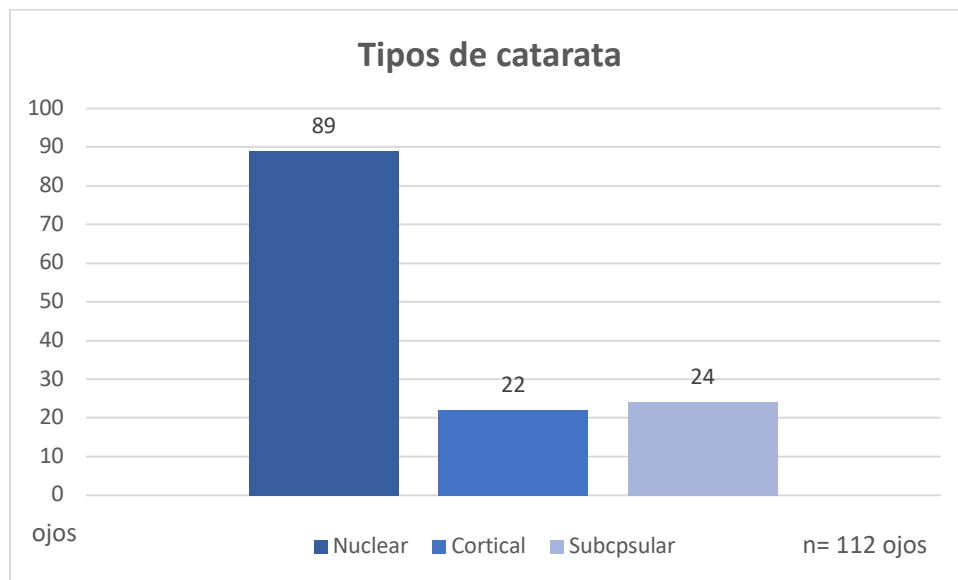
Gráfica 35. Tipos de glaucoma en pacientes con artritis reumatoide (n=13 ojos).



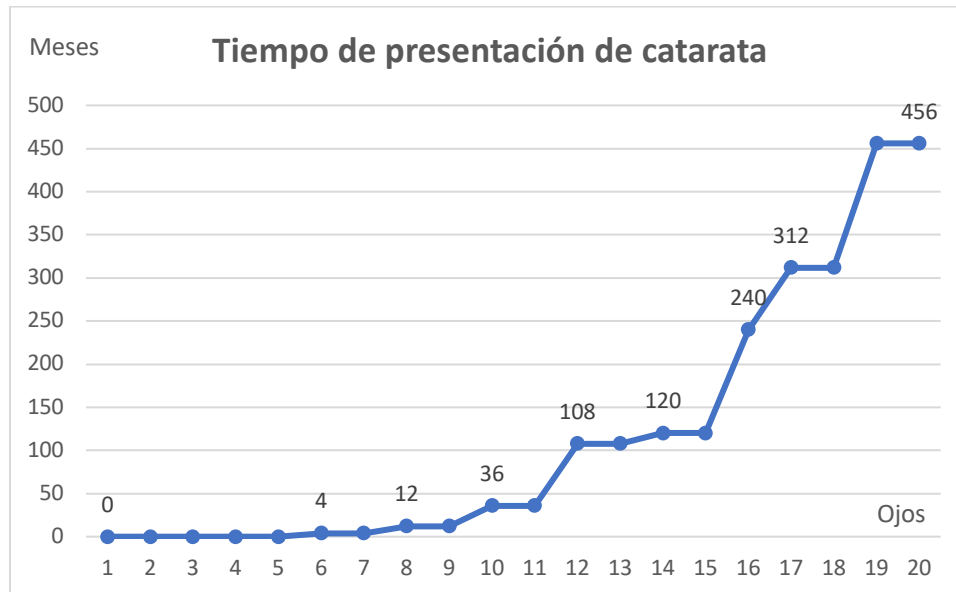
Gráfica 36. Tiempo de presentación de glaucoma en los pacientes con artritis reumatoide, expresado en meses (n=11 ojos).



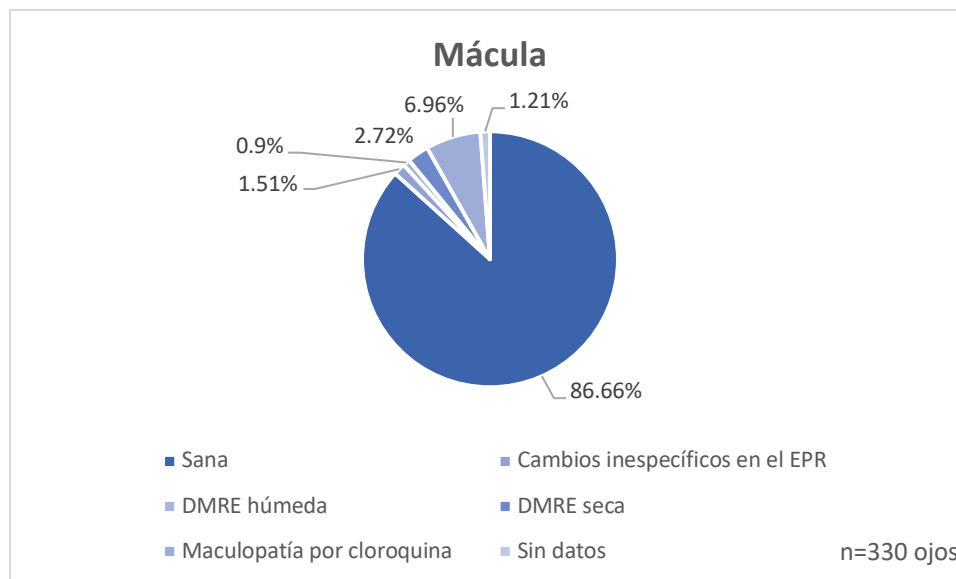
Gráfica 37. Descripción del cristalino en pacientes con artritis reumatoide (n=330 ojos).



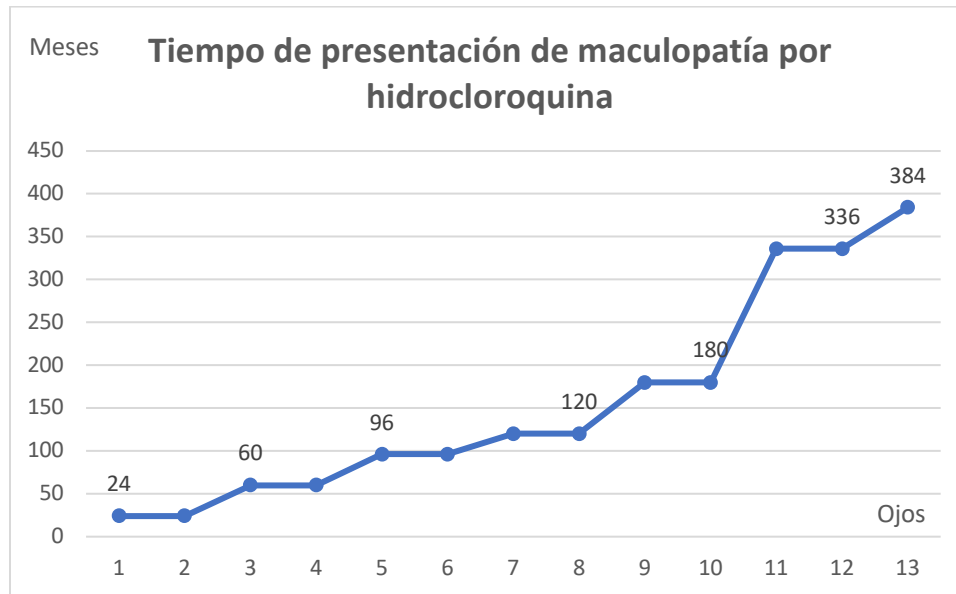
Gráfica 38. Tipos de catarata en pacientes con artritis reumatoide (n=112 ojos).



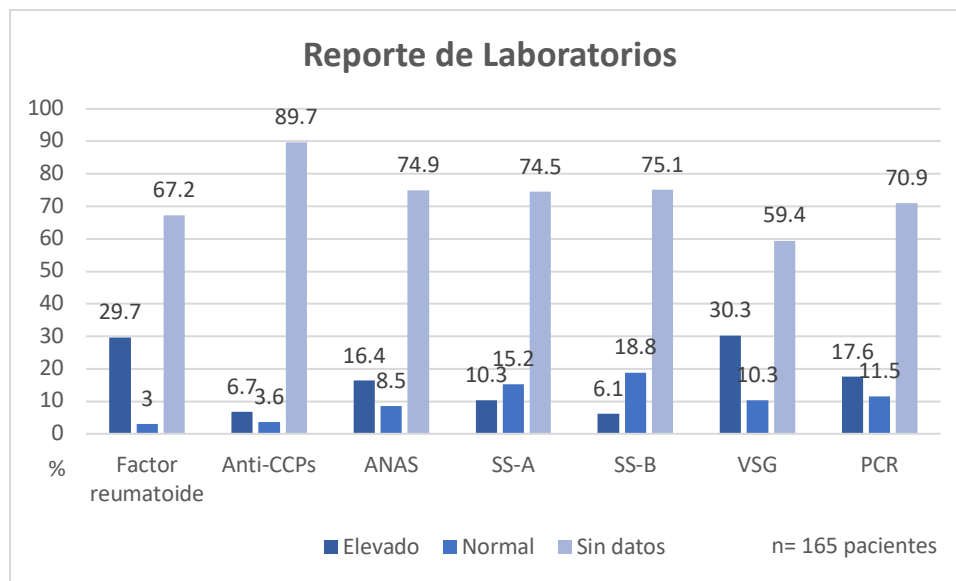
Gráfica 39. Tiempo de presentación de catarata en los pacientes con artritis reumatoide, expresado en meses (n=20 ojos).



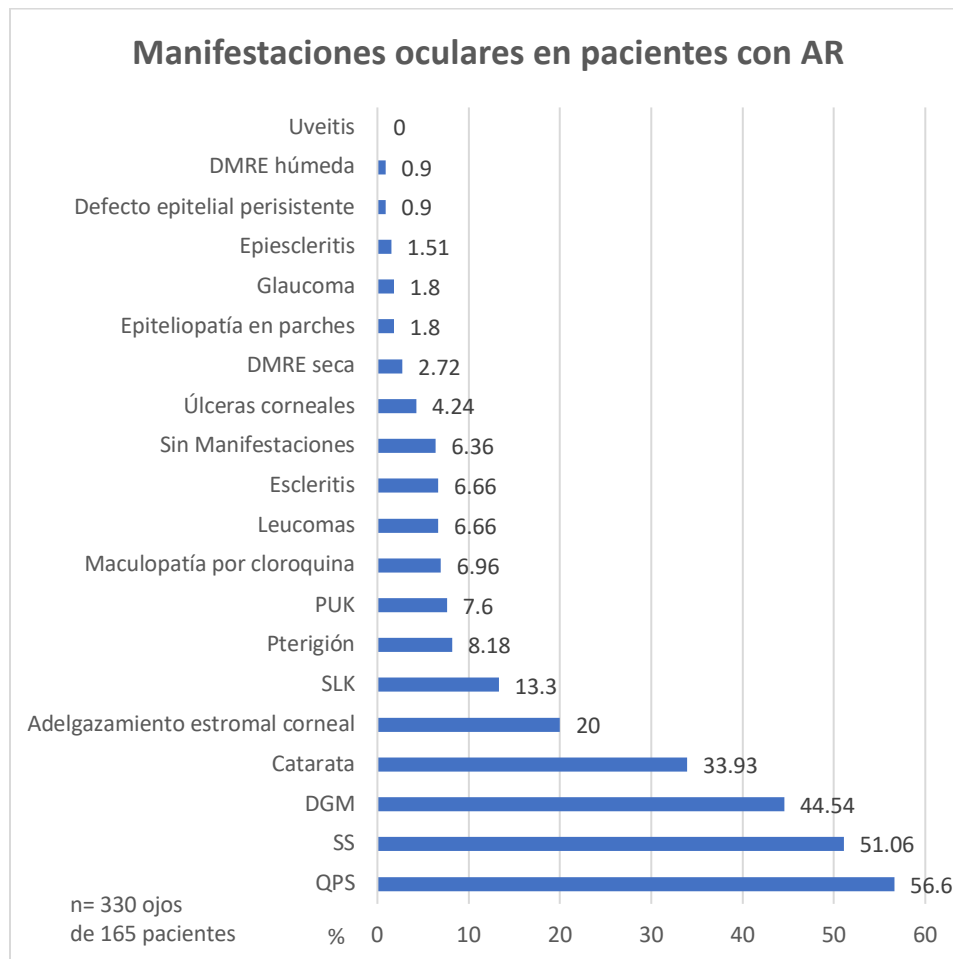
Gráfica 40. Descripción de la mácula en pacientes con artritis reumatoide (n=330 ojos).



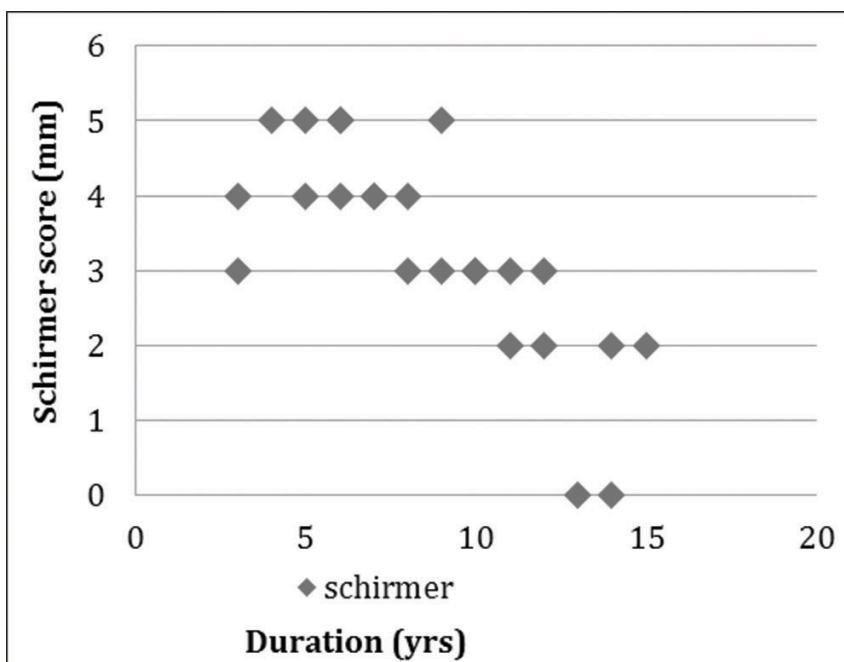
Gráfica 41. Tiempo de presentación de la maculopatía por cloroquina en los pacientes con artritis reumatoide, expresado en meses (n=13 ojos).



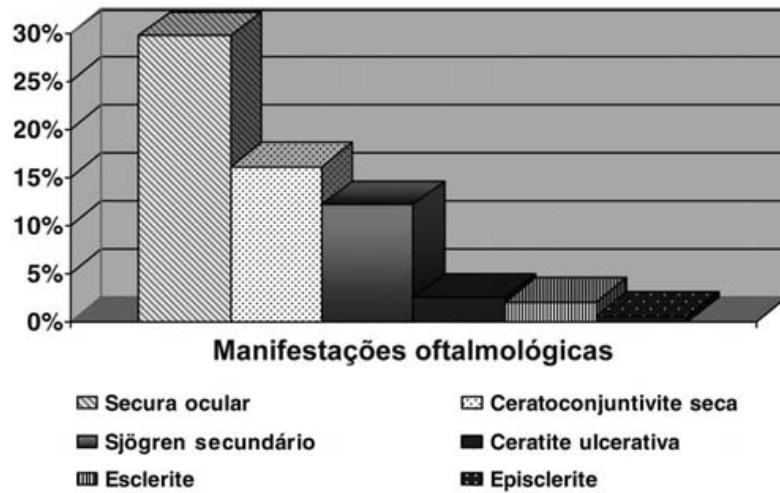
Gráfica 42. Reporte de laboratorios en los pacientes con artritis reumatoide.



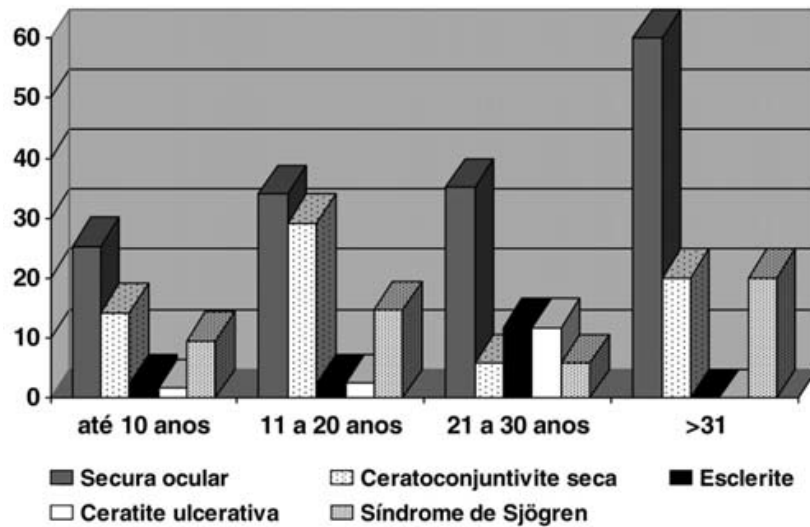
Gráfica 43. Manifestaciones oculares en pacientes con artritis reumatoide (n= 330 ojos de 165 pacientes).



Gráfica 44. Correlación entre la duración de la artritis reumatoide en años y la prueba de Schimer. Jayaraj, et.al. ²⁵



Gráfica 45. Prevalencia de las manifestaciones oculares en pacientes con artritis reumatoide. Guimarães-Bettero, et.al. ³



Gráfica 46. Manifestaciones oculares de acuerdo a la duración del tiempo de la artritis reumatoide. Guimarães-Bettero, et.al. ³

17.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Zlatanović G., Veselinović C., Živković Maja, Đorđević J., Zlatanović M. Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2010; 10 (4): 323-327.
2. Ammapati P., Pandian V., Renuka S. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clin Ophthalmol.* 2015;9 393–397.
3. Guimarães-Bettero R., Martínez-Cebrian R., Larocca-Skare T. Prevalence of ocular manifestation in 198 patients with rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(3):365-9.
4. Bowling E. Diagnosing and treating ocular manifestations of rheumatoid arthritis. *Opt Times.* 2013;28-31.
5. Quignón Santana S., Sánchez O. Main Ocular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Medisur* 2009; 7(6): 52-58.
6. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):276-283. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008.
7. Ayse Yagci. Update on peripheral ulcerative keratitis. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6: 747–754.
8. Glaucoma; American Academy of Ophthalmology 2016-2017; 1:20-26.
9. Remya Mareen Paulose, Jay Chhablani, Mahima Jhingan. Update on hydroxychloroquine retinopathy. *Kerala Journal of Ophthalmology;* 2017; 29:9-13
10. Peri Y, Agmon-Levin N, Theodor E, Shoenfeld Y. Sjögren's syndrome, the old and the new. *Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet].* 2012;26(1):105–17.
11. Daniel Aletaha, Tuhina Neogi, Alan J. Silman ; 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria; *Arthritis and Rheumatism;* September 2010, 62(9): 2569–2581.
12. Kadrmas EF, Bartley GB. Superior limbic keratoconjunctivitis. A prognostic sign for severe Graves ophthalmopathy. *Ophthalmology [Internet].* 1995;102(10):1472–5.
13. Ohashi Y, Watanabe H, Kinoshita S, Hosotani H, Umemoto M, Manabe R. Vitamin A eyedrops for superior limbic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol [Internet].* 1988;105(5):523–7.
14. Nelson JD. Superior limbic keratoconjunctivitis (SLK). *Eye.* 1989;3(1989):180–9.
15. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res.* 2012;64(4):475–87.
16. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A Simplified Quantitative Method for Assessing Keratoconjunctivitis Sicca From the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol.* 2010;
17. Amparo F, Schaumberg DA, Dana R. Comparison of Two Questionnaires for Dry Eye Symptom Assessment: The Ocular Surface Disease Index and the Symptom Assessment in Dry Eye. *Ophthalmology.* 2015;122(7):1498–503.
18. Francisco Javier López Longo, Carlos Manuel González Fernández, Indalecio Monteagudo Sáez y Luis Carreño Pérez; Autoanticuerpos en la artritis reumatoide; *Revista Española de Reumatología Suplementos,* 2002; 1(1): 27-35
19. Sanmarti R, Hernández MV, Gómez-Puerta JA, Graell E, Cañete JD. Serum autoantibodies in rheumatoid arthritis. In *J Adv Rheumatol.* 2008;6:47–52.
20. Safaa A Aboud, Mohamed O Abd Elkhalek1, Nagla H Aly, Enas A Abd Elaleem; Ocular involvement and its manifestations in rheumatoid arthritis patients; *Delta Journal of Ophthalmology;* 2017; 18(2): 57-62.

21. Virginia Ruiz-Esqvide, Raimon Sanmartí; Tabaco y otros factores ambientales en la artritis reumatoide; *Reumatol Clin.* 2012;8(6):342–350
22. C Charanya, Achanti Swathi, Siddharam Janti, R Pandurangan; Ocular Manifestation in Rheumatoid Arthritis Patients Presenting to Tertiary Care Hospital in South India: A Prospective Study; *International Journal of Scientific Study*; 2015; 3(8): 61-66.
23. SC Reddy, SD Gupta, IS Jain, SD Deodhar; Ocular manifestations of rheumatoid arthritis; *Indian Journal of Ophthalmology*; 1977; 25(3): 20-26.
24. Moura Mariana Costa, Zakszewski Paola Tamara Silva, Silva Marília Barreto Gameiro, Skare Thelma Larocca. Epidemiological profile of patients with extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis from the city of Curitiba, South of Brazil. *Rev. Bras. Reumatol* 2012 Out ; 52(5): 686-694.
25. Jayaraj K, Alvin TG, Charles KS, Antony TP. Correlation of ocular manifestations with the duration and activity of disease in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Med Sci Public Health* 2017;6:34-37
26. Reza Dana, *Ocular manifestations of rheumatoid arthritis*; Wolters Kluwer; 2019