

**UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**LICENCIATURA EN MEDICINA**

**Manifestaciones oftalmológicas asociadas a factores de riesgo en pacientes con artritis reumatoide.**

Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto 2015.

**TESIS DE GRADO**

**MARÍA MERCEDES CABRERA CIFUENTES**  
CARNET 10467-09

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, SEPTIEMBRE DE 2015  
CAMPUS CENTRAL

**UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR**  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
LICENCIATURA EN MEDICINA

**Manifestaciones oftalmológicas asociadas a factores de riesgo en pacientes con artritis reumatoide.**

Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto 2015.  
TESIS DE GRADO

TRABAJO PRESENTADO AL CONSEJO DE LA FACULTAD DE  
CIENCIAS DE LA SALUD

POR  
**MARÍA MERCEDES CABRERA CIFUENTES**

PREVIO A CONFERÍRSELE  
EL TÍTULO DE MÉDICA Y CIRUJANA EN EL GRADO ACADÉMICO DE LICENCIADA

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, SEPTIEMBRE DE 2015  
CAMPUS CENTRAL

**AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR**

RECTOR: P. EDUARDO VALDES BARRIA, S. J.  
VICERRECTORA ACADÉMICA: DRA. MARTA LUCRECIA MÉNDEZ GONZÁLEZ DE PENEDO  
VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN: ING. JOSÉ JUVENTINO GÁLVEZ RUANO  
VICERRECTOR DE INTEGRACIÓN UNIVERSITARIA: P. JULIO ENRIQUE MOREIRA CHAVARRÍA, S. J.  
VICERRECTOR ADMINISTRATIVO: LIC. ARIEL RIVERA IRÍAS  
SECRETARIA GENERAL: LIC. FABIOLA DE LA LUZ PADILLA BELTRANENA DE LORENZANA

**AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

DECANO: DR. CLAUDIO AMANDO RAMÍREZ RODRIGUEZ  
VICEDECANO: MGTR. GUSTAVO ADOLFO ESTRADA GALINDO  
SECRETARIA: LIC. JENIFFER ANNETTE LUTHER DE LEÓN  
DIRECTOR DE CARRERA: MGTR. EDGAR ENRIQUE CHÁVEZ BARILLAS

**NOMBRE DEL ASESOR DE TRABAJO DE GRADUACIÓN**

LIC. SAMUEL ALEJANDRO JOVEL BANEGAS

**TERNA QUE PRACTICÓ LA EVALUACIÓN**

LIC. ALBA MARISOL BATRES MORENO  
LIC. JOHANNA DEL ROSARIO MELENDEZ MOLLINEDO  
LIC. ROCAEL ENRÍQUEZ CENTES





Universidad  
Rafael Landívar  
Tradición Jesuita en Guatemala

Facultad de Ciencias de la Salud  
Departamento de Medicina  
**Comité de Tesis**

**VISTO BUENO INFORME FINAL DE TESIS  
ASESOR DE INVESTIGACION**

Guatemala, 13 de agosto de 2015

Comité de Tesis  
Departamento de Medicina  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Universidad Rafael Landívar

Estimados miembros del Comité:

Deseándoles éxitos en sus actividades académicas regulares, me place informales que he revisado el informe final de tesis de graduación titulado: "**Manifestaciones oftalmológicas asociadas a factores de riesgo en Artritis Reumatoide**" de la estudiante **María Mercedes Cabrera Cifuentes** con **carne N° 1046709**, el cual he acompañado desde la fase de protocolo y, hasta el momento, ha cumplido con las exigencias y procedimientos establecidos en la Guía de Elaboración de Tesis de la Licenciatura en Medicina de esa universidad.

Por lo anterior, doy mi anuencia para que dicho informe pase a consideración del Comité de Tesis para su aprobación, no teniendo de mi parte ningún inconveniente para que dicho alumno pueda continuar con el proceso establecido por la Facultad de Ciencias de la Salud, para solicitar la *defensa de tesis* del trabajo en mención.

Sin otro particular, atentamente,

---

**Samuel Alejandro Jovel Banegas**

Asesor de Investigación

Cc/

- Archivo
- Gestor Académico de FCS





Universidad  
Rafael Landívar  
Tradición Jesuita en Guatemala

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
No. 09375-2015

### Orden de Impresión

De acuerdo a la aprobación de la Evaluación del Trabajo de Graduación en la variante Tesis de Grado de la estudiante MARÍA MERCEDES CABRERA CIFUENTES, Carnet 10467-09 en la carrera LICENCIATURA EN MEDICINA, del Campus Central, que consta en el Acta No. 09816-2015 de fecha 26 de agosto de 2015, se autoriza la impresión digital del trabajo titulado:

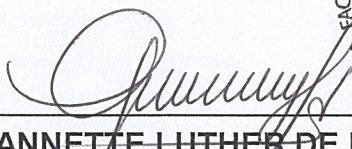
**Manifestaciones oftalmológicas asociadas a factores de riesgo en pacientes con artritis reumatoide.**

Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto 2015.

Previo a conferírsele el título de MÉDICA Y CIRUJANA en el grado académico de LICENCIADA.

Dado en la ciudad de Guatemala de la Asunción, a los 3 días del mes de septiembre del año 2015.



  
LIC. JENIFFER ANNETTE LUTHER DE LEÓN, SECRETARIA  
CIENCIAS DE LA SALUD  
Universidad Rafael Landívar

## AGRADECIMIENTOS

A mi Dios bueno y misericordioso,

A mis padres. Por darme desde niña su ejemplo de amor a Guatemala, de amor a la familia y de amor a los demás. Por su ejemplo de trabajo sin búsqueda de reconocimientos, por su búsqueda diaria del progreso y felicidad de los suyos. Porque ante cada dificultad, han respondido siempre con amor y lucha, y nunca nada ha sido –ni permitirán que sea- un obstáculo para que su niña cumpla sus sueños,

A mi familia y amigos, que se han hecho presentes con su apoyo a lo largo de mi vida y mi carrera, en especial a mi abuelita, a mis hermanas majo y arle, Tía Aisa y Lico, Tía Alcy y Tavo

A mis niños, Melissa y Santiago, por inspirarme cada día,

A mi Padrino, Dr. Edgar López, por su apoyo y acompañamiento a lo largo de mi carrera,

A los que ya no están, porque mientras duró nuestro amor en la tierra cambiaron mi vida, y porque ahora me cuidan y guían desde el cielo,

A la Dra. Alba Marisol Batres, por su apertura para la realización de esta investigación y su apoyo en la evaluación y seguimiento de los pacientes,

Al Dr. Samuel Alejandro Jovel, por su entrega desde el inicio del estudio, por su apoyo personal incondicional y su amistad,

Al Dr. José Luis Chacón, por su entrega en el acompañamiento para la realización del estudio, por su apoyo incondicional y ejemplo de profesionalismo,

Al personal de la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt, al cuerpo médico de la misma, a Carol, Ceci y Señor Nelly,

“Vivid pues, y sed dichosos, hijos queridos de mi corazón, y no olvidéis que hasta el día en que Dios se digne descifrar el porvenir al hombre, toda la sabiduría humana estará en dos palabras:  
¡Confiar y esperar!”

Edmundo Dantés a Maximiliano,  
El Conde de Montecristo  
Alejandro Dumas



## “Manifestaciones oftalmológicas asociadas a factores de riesgo en Artritis Reumatoide”

María Mercedes Cabrera Cifuentes

### RESUMEN

**Antecedentes.** Existen manifestaciones oftalmológicas asociadas a Artritis Reumatoide, ya sea por la actividad de la enfermedad o secundarias al uso prolongado de medicamentos utilizados en el medio. **Objetivo.** Conocer las manifestaciones oftalmológicas más frecuentes y los factores asociados a su aparición en pacientes con Artritis Reumatoide. **Diseño.** Transversal, descriptivo. **Lugar.** Unidad de Reumatología, Hospital Roosevelt, Guatemala. **Materiales y Métodos.** Revisión aleatoria de expedientes de pacientes. **Resultados.** Se incluyó a 104 pacientes, con predominio el sexo femenino (98%) y edad promedio 48.53 (IC 95% 45.7-51.4 años). El tiempo promedio de enfermedad fue 3.82 años. El promedio de DAS28 fue 3.74. El 93% utilizaba esteroides y 63% hidroxycloquina. El 82% presentó afección ocular: 90% presentó ojo seco, 9% patologías inflamatorias y 8% afección secundaria a esteroides. Se encontraron 2 manifestaciones concomitantes en 8 pacientes. Se encontró relación entre los títulos de Factor Reumatoide y Síndrome Seco; no así entre manifestaciones inflamatorias y el tiempo de evolución, títulos de VSE, FR y Anti-CCP. **Limitaciones.** Es un estudio retrospectivo. Barrera lingüística y escolaridad. **Conclusiones.** Se observaron prevalencias de manifestaciones oftalmológicas similares a las reportadas en la literatura mundial. La manifestación principal fue síndrome seco, seguido de las manifestaciones inflamatorias. Se encontraron patologías secundarias al uso oral de esteroides.

**Palabras Clave.** Artritis Reumatoide, actividad de la enfermedad, manifestaciones inflamatorias, síndrome seco.

### ABSTRACT

**Background.** There are ophthalmologic manifestations associated with Rheumatoid Arthritis, secondary to disease activity or to long term use of medications used in our context. **Objective.** To describe the most frequent ophthalmologic manifestations and the associated factors to their occurrence in patients with Rheumatoid Arthritis. **Design.** Transversal, descriptive. **Context.** Rheumatology Unit, Hospital Roosevelt, Guatemala. **Materials and Methods.** Random checking of patient's files. **Results.** There were 104 patients, with 98% of them being females and mean age being 48.53 (CI 95%45.7-51.4) years. Mean time of disease was 3.82 years and mean DAS28 was 3.74. Steroids were being used by 93% and hydroxychloroquine by 63%. Ocular affection was

found in 82%: 90% had dry eye, 9% had inflammatory pathologies and 6% secondary to steroids affection. There were 8 patients with 2 manifestations at once. There was association between Rheumatoid Factor titles and dry eye; not between inflammatory manifestations and time of disease, ESR, RF and Anti-CCP titles. **Limitations.** This is a retrospective study. Linguistics and schooling. **Conclusions.** Prevalences reported in this study were similar to those reported in the literature. The main pathology was sicca syndrome, followed by inflammatory manifestations. There were steroid use associated manifestations found.

**Key Words.** *Rheumatoid arthritis, disease activity, inflammatory manifestations, sicca syndrome*

# Índice

1.	Introducción .....	1
2.	Árbol de Problemas.....	2
3.	Planteamiento del Problema .....	3
4.	Preguntas de Investigación .....	5
5.	Justificación.....	6
6.	Marco Teórico .....	7
5.1	Artritis Reumatoide .....	7
6.1.1.	Epidemiología y Etiología .....	7
6.1.2.	Fisiopatología .....	9
6.1.2.1.	Inmunidad Adaptativa.....	9
6.1.2.2.	Inmunidad Innata .....	10
6.1.2.3.	Vías de señalización intracelular y citocinas .....	11
6.1.2.4.	Anatomía Patológica .....	11
6.1.2.5.	Daño Estructural.....	12
6.1.3.	Manifestaciones Clínicas .....	13
6.1.3.1.	Sistema Cardiovascular .....	13
6.1.3.2.	Otros Órganos .....	14
6.1.3.3.	Ojos.....	14
6.1.4.	Diagnóstico.....	17
6.1.4.1.	Marcadores Serológicos .....	18
6.1.5.	Valoración de Actividad de la Enfermedad .....	18
6.1.5.1.	Disease Activity Score (DAS) 28.....	19
6.1.6.	Tratamiento.....	20
6.1.6.1.	Fisioterapia .....	20
6.1.6.2.	Farmacoterapia .....	20
7.	Objetivos .....	28
7.1.	Objetivo General .....	28
7.2.	Objetivos Específicos.....	28



8.	Hipótesis.....	29
8.1.	Hipótesis Nula .....	29
8.2.	Hipótesis Alterna .....	29
9.	Metodología.....	30
9.1.	Diseño del Estudio.....	30
9.2.	Unidad de Muestreo y Unidad de Análisis .....	30
9.3.	Población.....	30
9.4.	Muestra .....	30
9.5.	Tipo de muestra .....	30
9.6.	Marco Muestral.....	30
9.7.	Plan de Muestreo .....	30
8.8	Sujetos de Estudio .....	31
8.9	Criterios de Inclusión y Exclusión .....	31
8.9.1.	Criterios de Inclusión.....	31
8.9.2.	Criterios de exclusión .....	31
8.10.	Definición y Operacionalización de Variables .....	31
8.11.	Procedimiento.....	35
8.12.	Plan de Procesamiento y Análisis de Datos.....	37
10.	Resultados .....	38
10.1.	Características generales.....	38
10.2.	Manifestaciones oftalmológicas .....	39
10.3.	Actividad de la enfermedad .....	39
10.4.	Marcadores Serológicos .....	40
10.5.	Medicamentos utilizados para el tratamiento de AR .....	41
10.6.	Asociaciones a factores de riesgo .....	41
10.6.1.	Manifestaciones Inflamatorias.....	41
10.6.2.	Síndrome Seco.....	42
10.6.3.	Medicamentos.....	43
11.	Discusión de Resultados.....	44
12.	Conclusiones.....	46
13.	Recomendaciones .....	47
14.	Referencias Bibliográficas .....	48

15. Anexos ..... 50

## 1. Introducción

El proceso inflamatorio de la AR puede extenderse a una variedad de órganos (corazón, pulmones, músculos, estructuras nerviosas). En el ojo, la enfermedad se presenta en forma de escleritis, epiescleritis, queratitis esclerosante, queratitis estromal aguda, queratoconjuntivitis seca secundaria, úlcera periférica y disolución corneal. (4)

El tratamiento de la AR puede presentar efectos adversos a nivel ocular, como catarata subcapsular anterior y glaucoma, derivadas de tratamiento prolongado con esteroides, y el tratamiento con medicamentos anti-malaria puede resultar en maculopatía. Existen guías publicadas para el seguimiento basal y anual de agudeza visual en pacientes que consumen hidroxiclороquina. (5)

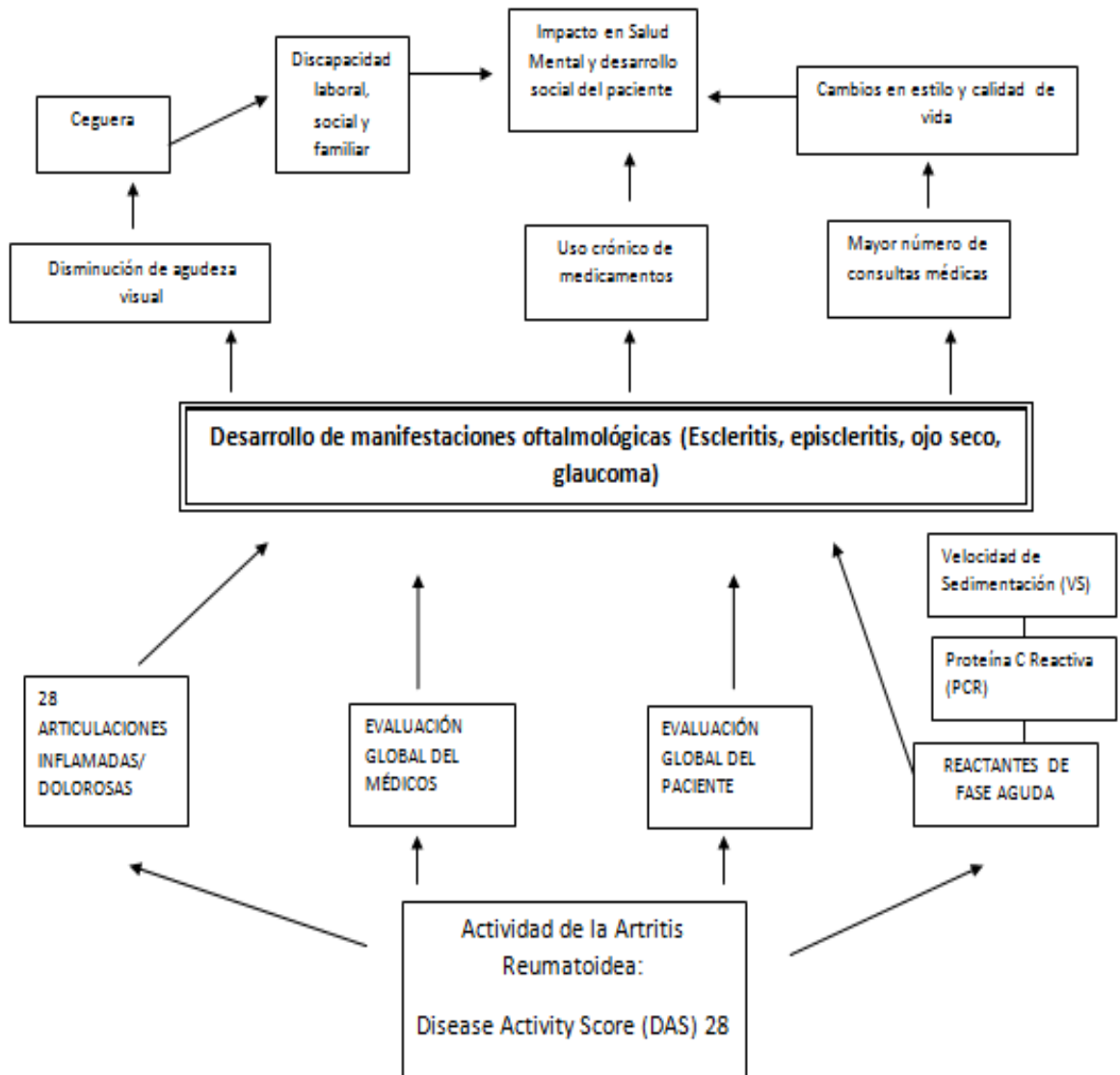
Según la Asociación Nacional de Reumatología del Reino Unido, alrededor de  $\frac{1}{4}$  de los pacientes con AR presentan manifestaciones oftalmológicas. Por ejemplo, se estima que el síndrome de ojo seco se presenta en 40% de los pacientes con AR, a diferencia de 15% en la población general; aproximadamente 1 de cada 10 pacientes con AR presentan escleritis o epiescleritis. (2)

Según Piper H et al, la escleritis y epiescleritis son las principales enfermedades inflamatorias oculares asociadas a AR; la escleritis crónica puede progresar a escleromalacia perforans o síndrome escleral. El síndrome de Sjögren secundario ocurre en 15-25% de pacientes con AR. (5)



## 2. Árbol de Problemas

Imagen 1. Árbol de Problemas



### 3. Planteamiento del Problema

Según la Asociación Americana de Reumatología, en la publicación más reciente de criterios de clasificación de Artritis Reumatoide (AR), ésta es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por edema articular, debilidad articular y destrucción de las articulaciones sinoviales que conducen a discapacidad severa y mortalidad prematura. (1)

Desde hace varios años, se identificó y se reconoce actualmente el mayor riesgo de la población femenina de padecer AR (3:1), así como el riesgo mayor en pacientes entre los 30 y 50 años. Además, se ha identificado la presencia de factores desencadenantes para el inicio de la enfermedad. (2)

La incidencia de AR varía de una población a otra. En Norte América y Europa del Norte, se estima una incidencia de 20 a 50 casos por cada 100,000 habitantes. En Europa del sur se han reportado incidencias más bajas, entre 9 y 24 casos por 100,000 habitantes. (3)

La prevalencia en América y Europa del norte, se estima que sea 0.5-1.1%, mientras que en el sur de Europa se ha reportado 0.3-0.7%. En Estados Unidos, la prevalencia en mujeres es 1.4%, mientras que en hombres es 0.74% (3)

El proceso inflamatorio de la AR no está restringido únicamente a las articulaciones. Este puede extenderse a una variedad de órganos (corazón, pulmones, músculos, estructuras nerviosas). En el ojo, la enfermedad se presenta en forma de escleritis, epiescleritis, queratitis esclerosante, queratitis estromal aguda, queratoconjuntivitis seca secundaria, úlcera periférica y disolución corneal. (4)

El tratamiento de la AR puede presentar efectos adversos a nivel ocular, como catarata subcapsular posterior y glaucoma, derivadas de tratamiento prolongado con esteroides, y el tratamiento con medicamentos anti-malaria puede resultar en maculopatía. Existen guías publicadas para el seguimiento basal y anual de agudeza visual en pacientes que consumen hidroxycloquina. (5)

Según la Asociación Nacional de Reumatología del Reino Unido, alrededor de ¼ de los pacientes con AR presentan manifestaciones oftalmológicas. Por ejemplo, se estima que el síndrome de ojo seco se presenta en 40% de los pacientes con AR, a diferencia de 15% en la población general; aproximadamente 1 de cada 10 pacientes con AR presentan escleritis o epiescleritis. (2)

Eser F, Garip Y, y Bodur H, en su estudio “Manifestaciones extra-articulares en pacientes turcos con artritis reumatoide: impacto de MEAs en calidad de vida relacionada a salud, en términos de actividad de enfermedad, estado funcional, severidad del dolor y función social y emocional” publicado en Rheumatology International, reportan manifestaciones extra-articulares en 33.3% de los pacientes, de las cuales, predominan las manifestaciones pulmonares (28.7%) y los nódulos reumatoides (14.7%), seguidos por 8% de pacientes con síndrome de ojo seco. (6)

Según Piper H et al, la escleritis y epiescleritis son las principales enfermedades inflamatorias oculares asociadas a AR; la escleritis crónica puede progresar a escleromalacia perforans o síndrome escleral. El síndrome de Sjögren secundario ocurre en 15-25% de pacientes con AR. (4)

Finalmente, según algunos estudios, se ha comprobado que los pacientes con mayor actividad de su enfermedad (principalmente mayor dolor) presentan depresión con mayor frecuencia y por períodos más prolongados. (7) Así pues, los cambios en el estilo y calidad de vida debido a la actividad inflamatoria mayor, representan un grupo que debería recibir atención especial, en cuanto al manejo emocional de las pérdidas sociales, laborales, y económicas por las que deben pasar.

El presente estudio tiene como objetivo, identificar las manifestaciones oftalmológicas frecuentes en los pacientes con AR que acuden a la Consulta Externa de Reumatología del Hospital Roosevelt. Asimismo, se pretende identificar la relación entre la actividad de la enfermedad (DAS-28 [Disease Activity Score]), Velocidad de Sedimentación, número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones dolorosas) y la aparición de manifestaciones oftalmológicas en dicho grupo de estudio.

#### **4. Preguntas de Investigación**

- ¿Cuáles son las manifestaciones oftalmológicas más frecuentes en pacientes con AR?
- ¿Cuáles son las características demográficas y propias de la enfermedad y tratamiento de los pacientes con AR?

## 5. Justificación

Existen estudios a nivel internacional sobre la aparición de manifestaciones oftalmológicas en pacientes con AR y su asociación a distintos factores de riesgo. Estos estudios, además, han determinado con distintos resultados, las implicaciones que la presencia de dichas manifestaciones se tiene en el curso de la enfermedad y el estilo de vida de los pacientes. Sin embargo, en Guatemala no existe un estudio sobre prevalencia de manifestaciones extra-articulares de AR, ni de aquellas específicamente oftalmológicas. Nauxil 20 gotas c/8 horas; nauseol c/8 horas

Se ha considerado importante conocer la frecuencia de las principales manifestaciones oftalmológicas en los pacientes con AR descritas en la literatura internacional, y su relación con los factores de riesgo que, según dicha literatura, pueden determinar su aparición, de manera que pueda establecerse en un futuro un protocolo de seguimiento en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt, a aquellos pacientes que, tanto al diagnóstico, como en el transcurso del tiempo presenten factores de riesgo (títulos elevados de FR, VS elevada, gran número de articulaciones dolorosas e inflamadas) que puedan llevarles a desarrollar estas manifestaciones, pudiendo con ello, prevenir en mayor medida las consecuencias tanto personales como sociales a las que se ven expuestos estos pacientes.

En pacientes con AR, el riesgo de presentar alteraciones visuales es mayor que en la población normal, debido a condiciones asociadas a la enfermedad o a efectos secundarios de los medicamentos utilizados para tratarla, o a ambas.

Existe en el país un sub-registro de las enfermedades reumatológicas, en particular de la AR, y más aún, de las manifestaciones extra-articulares de ésta; por lo que no se conoce la verdadera frecuencia de la presentación de manifestaciones oftalmológicas en la población con AR. Esta situación, claramente dificulta la comprensión de las verdaderas consecuencias mórbidas que las distintas manifestaciones oftalmológicas tienen en la calidad de vida de los pacientes que las padecen, así como de su comportamiento y relación a distintos factores de riesgo descritos en la literatura como determinantes en su desarrollo.

La Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt, sigue actualmente a aproximadamente 550 pacientes con AR. No se cuenta con datos estadísticos sobre presencia de manifestaciones oftalmológicas en dicha unidad

Se pretende, que el presente estudio sea utilizado como base para la elaboración de una guía de manejo de pacientes con mayor riesgo de presentar manifestaciones oftalmológicas secundarias a AR y su tratamiento, de manera que puedan evitarse las complicaciones tanto físicas, como emocionales y sociales a las que se enfrentan los pacientes que las padecen.

## 6. Marco Teórico

### 5.1 Artritis Reumatoide

El Colegio Americano de Reumatología (2010), la define como una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por inflamación, sensibilidad y destrucción articular, que lleva a discapacidad severa y mortalidad prematura. (2) La sinovia, membrana presente en las articulaciones sinoviales, encargada de la producción del líquido sinovial, es la principal estructura afectada. Los cambios inflamatorios subsecuentes llevan a la destrucción tanto de cartílago como de hueso. Otros muchos órganos pueden verse afectados en el proceso de la enfermedad debido a que los cambios inflamatorios no se limitan a las articulaciones, sino que se dan a nivel sistémico, debido a la presencia en la circulación sanguínea de auto-anticuerpos. (11)

#### 6.1.1. Epidemiología y Etiología

##### 6.1.1.1. Incidencia y Prevalencia

Se estima una incidencia en Norteamérica y Europa del norte de 20-50 casos por 100,000 habitantes. En Europa del sur se han reportado incidencias menores, de 9 a 24 casos por 100,000 habitantes. En países en desarrollo, la incidencia de AR permanece desconocida. Los estudios sugieren que, tanto la incidencia como gravedad de la enfermedad, son menores en regiones rurales de África subsahariana y en personas del Caribe de raza negra. (3,13)

La prevalencia general de AR a nivel mundial oscila entre 0.5 y 1%. Sin embargo, como toda enfermedad, tanto su incidencia como prevalencia, varían de un área geográfica a otra. Entre 1995 y 2005 la prevalencia en adultos americanos era de 0.6%, siendo casi dos veces mayor en mujeres (1.06%) que en hombres (0.61%). (11)

**Tabla 1. Prevalencia de AR por género en varios países**

País	Mujeres	Hombres
Estados Unidos	1.4%	0.74%
Reino Unido	1.16%	0.44%
España	0.8%	0.2%
Italia	0.51%	0.13%
Francia	0.51%	0.09%
Grecia	0.45%	0.19%

Fuente: The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid Arthritis (2010)



### **6.1.1.2. Mortalidad**

Las tasas de mortalidad en pacientes con AR son mayores que en la población que no la padece; la expectativa de vida decrece entre 3 y 10 años en los primeros. La mayor mortalidad en la población con AR se ha asociado a complicaciones cardiovasculares, pulmonares, infecciosas, hematológicas, y gastrointestinales. (2)

### **6.1.1.3. Factores de Riesgo**

La Artritis Reumatoide es reconocida como una enfermedad multifactorial, es decir, que está asociada tanto a factores genéticos como ambientales. La principal hipótesis sobre su etiología sugiere, que la enfermedad es el resultado de la exposición a un desencadenante ambiental de una persona genéticamente susceptible. Las mujeres se ven afectadas 3 veces más que los hombres y, aunque el mecanismo por el cual existe mayor prevalencia en el género femenino se desconoce aún, se sospecha que el hecho esté influenciado por mecanismos hormonales. Además, entre los 35 y 50 años de edad se presenta el 80% de casos, siendo el pico máximo la quinta década de la vida, tiempo en que se presentan los mayores cambios hormonales en las mujeres. En hombre con AR se han documentado niveles bajos de testosterona; a su vez, en pacientes femeninas con AR, el embarazo conduce generalmente a una remisión de la enfermedad, la cual recobra su nivel un tiempo luego del parto. Algunos estresantes como cambios hipotálamo-pituitario-adrenales durante eventos traumáticos de la vida, afectan la regulación inmune y producción de citocinas; ciertas proteínas de choque térmico producidas en eventos como éstos, crean complejos inmunes que pueden desencadenar la producción de Factor Reumatoide. (2,11)

#### **6.1.1.3.1. Genética**

Estudios entre gemelos, han mostrado tasas de 15-30% entre gemelos monocigotos y 5% entre dicigotos; esto sugiere que alrededor de 50-60% de los casos de AR, se deben a factores genéticos. HLA-DRB1 en el complejo mayor de histocompatibilidad, es el gen que más se ha asociado a la enfermedad y se cree que contribuye a aproximadamente 1/3 de la susceptibilidad genética para el desarrollo de AR.

Además de este, el gen PTPN22 en el cromosoma 1, debido a la sustitución errónea C-T en la posición 1856 de nucleótido, en el gen lleva a la sustitución de triptófano por arginina en la posición 620 de la proteína (tirosin fosfatasa) causando hiperfunción del receptor de la célula T (TCR), durante la selección tímica, permitiendo que células T específicas para determinados autoantígenos, escapen de la selección clonal, predisponiendo al individuo a autoinmunidad. Algunos estudios han demostrado que el 70% de los pacientes con AR clásica, expresan HLA-DR4, mientras que el grupo control lo expresa solamente 2%, lo cual es importante en el caso de los pacientes que presentan AR relacionada con anticuerpos anti polipéptidos citrulinados cíclicos (Anti-CCP). (2, 11, 12)

### **6.1.1.3.2. Ambiente**

Las mujeres que toman activamente Anticonceptivos Orales (ACO) (0.3/1000), tienen una menor incidencia comparadas con mujeres que nunca tomaron ACO (0.65/1000), o con aquellas que los tomaron previamente (0.55/1000). Tanto la infertilidad en la mujer, como el período posparto inmediato tras un embarazo previo (principalmente al dar lactancia), aumentan el riesgo de AR. Algunas infecciones virales como bacterianas, están claramente reconocidas como desencadenantes de AR, entre las que destacan aquellas por virus de Epstein-Barr (VEB), parvovirus, citomegalovirus, virus de rubeola, *Proteus* y *Mycoplasma*. El tabaquismo se ha asociado a la producción de Factor Reumatoideo, quizá asociado a la presencia de *Porphyromonas gingivalis* y su relación con la peptidil arginina deiminasa IV (PADI4). El cigarrillo no únicamente se asocia a la aparición de la enfermedad, sino además a un peor curso de la enfermedad. (11,13)

### **6.1.2. Fisiopatología**

#### **6.1.2.1. Inmunidad Adaptativa**

La presencia de auto-anticuerpos, coloca a la inmunidad adaptativa, como responsable de las fases iniciales de la patogénesis de la enfermedad. La sinovia de pacientes con artritis reumatoide, contiene abundantes células mieloides y células dendríticas plasmacitoides que expresan Il-12, Il-15, Il-18 e Il-23, complejos mayores de histocompatibilidad tipo II y moléculas co-estimuladoras necesarias para la activación de las células T y presentación de antígenos. Se han identificado células T autorreactivas frente a CCP. Aunque la artritis reumatoide ha sido considerada una enfermedad mediada por células T tipo 1 colaboradoras, en los últimos años se ha tornado la atención, en el rol de las células T tipo 17 (Th17), que producen Il-17A, Il-17F, Il-21 e Il-22, así como Factor de Necrosis Tumoral alfa

(TNF- $\alpha$ ). El Factor Transformador de Crecimiento B, derivado de macrófago y derivado de célula dendrítica y las Il-1B, Il-6, Il-21, e Il-23, facilitan la producción de un medio que favorece la diferenciación de las Células T tipo 17, así como la supresión de las Células T reguladoras, orientando la homeostasia de Células T hacia un proceso inflamatorio. Las Células T reguladoras detectadas en el tejido de pacientes con artritis reumatoide tienen capacidad funcional limitada; este imbalance entre Células Th17 y Células T reguladoras puede reflejar los niveles locales de TNF- $\alpha$  el cual bloquea la actividad de las Células T reguladoras. Por otro lado, la inmunidad humoral constituye un pilar importante en la enfermedad; las Células B sinoviales se localizan principalmente en agregados con Células T; algunos tejidos presentan folículos linfoides ectópicos, que se mantienen con la expresión de distintos factores, como un ligando inductor de proliferación (APRIL), estimulador de linfocitos B (BLyS), CC y CXC. Los plasmablastos y células plasmáticas, se encuentran ampliamente distribuidas en la sinovia y en la médula ósea yuxta-articular. (8)

#### **6.1.2.2. Inmunidad Innata**

Un gran número de células efectoras, como macrófagos, mastocitos y asesinos naturales (NK), se encuentran en la membrana sinovial, mientras que en el líquido sinovial predominan los neutrófilos. El Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos (M-CSF), Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF), y Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos-Macrófagos (GM-CSF) promueven la maduración de estas células, como su transporte desde la médula ósea hacia la sinovia. Se reconoce que los macrófagos son los efectores principales de la sinovitis reumatoide, y que actúan a través de la liberación de citocinas como Il-1, Il-6, Il-12, Il-15, Il-18, Il-23 y TNF- $\alpha$ , moléculas reactivas del oxígeno y nitrógeno, prostanoïdes y enzimas degradadoras de matriz, fagocitosis y presentación de antígenos. A su vez, estos son activados por Receptores Tipo Toll (TLR) 2, 3, 4 y 8 y por Receptores parecidos al Dominio de Oligomerización de Unión de Nucleótido (NLR), que reconocen amplios rangos de patrones moleculares asociados a patógenos y a daño. Su activación también es desarrollada por citocinas, interacciones con Células T, complejos inmunes, partículas de lipoproteínas y receptores hepáticos agonistas X (oxisteroles, LDL, HDL) y el microambiente rico en proteasa a través de receptores 2 activados por proteasa; también las especies con microARN se han implicado en la regulación de la expresión sinovial de citocinas.

La contribución de los neutrófilos a la inflamación, se da a través de la síntesis de prostaglandinas, proteasas e intermediarios del oxígeno; los mastocitos que producen aminas vasoactivas, citocinas, quimiocinas y proteasas, también tienen un papel importante en la sinovitis. (8)

#### **6.1.2.3. Vías de señalización intracelular y citocinas**

A pesar de que existen patrones de citocinas involucrados en la inflamación de la artritis reumatoide, existen cambios en éstos patrones a través del curso de la enfermedad. En etapas tempranas de la enfermedad, el perfil involucra la expresión de Il-4, Il-13 e Il-15 que promueve la evolución de la enfermedad y su cronicidad. El TNF- causa activación de expresión de otras citocinas y quimiocinas, moléculas de adhesión de células endoteliales, protección de los fibroblastos sinoviales, promoción de angiogénesis, supresión de Células T reguladoras e inducción del dolor. La Interleucina-6 actúa de manera similar, dado que causa activación local de leucocitos y producción de auto-anticuerpos; sin embargo, ésta media efectos sistémicos, que promueven respuestas de fase aguda, anemia, disfunción cognitiva y desregulación del metabolismo de lípidos. (8)

#### **6.1.2.4. Anatomía Patológica**

Las lesiones iniciales en la sinovitis por artritis reumatoide, son la lesión microvascular y el aumento en número de las células del revestimiento sinovial al cual, más tarde, se añade inflamación perivascular por células mononucleares. Previo al inicio de los síntomas el infiltrado perivascular es predominantemente de tipo mieloide, pero una vez iniciados los síntomas, en él pueden identificarse células T y, a medida que el proceso inflamatorio avanza, la sinovia se torna edematosa y sobresale en la cavidad articular con proyecciones vellosas. Existe un característico grupo de alteraciones microscópicas de la sinovia afectada por artritis reumatoidea, dentro de las que destacan hiperplasia e hipertrofia de las células de revestimiento sinovial, alteraciones vasculares de tipo microvascular, trombótica o neovascularización, edema e infiltración por mononucleares que suelen formar acumulaciones alrededor de los vasos de pequeño calibre. Además, la membrana sinovial tiene la presencia característica de productos secretados por los linfocitos, macrófagos y fibroblastos activados presentes en la misma. La producción de estas quimiocinas y citosinas, parece ser la causa de varias manifestaciones tanto patológicas como clínicas de la patología, debido por ejemplo; a la inflamación hística sinovial, inflamación del líquido sinovial, proliferación sinovial y lesión cartilaginosa y ósea que causan.

Las alteraciones anatomopatológicas, evolucionan a lo largo de la cronicidad de la enfermedad; lo que al inicio puede ser una reacción inflamatoria inespecífica desencadenada por un estímulo inespecífico, luego consiste en la activación de las células T CD4+ por reacción a los péptidos antigénicos presentados por diversas células en el tejido sinovial; estas células T de memoria activadas producen citocinas, principalmente IFN- $\gamma$ , amplificando y perpetuando la inflamación. Además, la presencia de células T activadas que expresan CD154, induce el estímulo de células B policlonales y consecuente diferenciación de células B de memoria como plasmáticas, que producen auto-anticuerpos. La cascada de citocinas que se produce en la membrana sinovial, activa células de la membrana del hueso y el cartílago que sintetizan moléculas efectoras, dando lugar a la lesión hística de la inflamación crónica. (13)

#### **6.1.2.5. Daño Estructural**

##### **6.1.2.5.1. Hueso**

La erosión ósea afecta al 80% de pacientes tras 1 año del diagnóstico y ocurre de forma rápida. Ésta se asocia a inflamación prolongada; citocinas como M-CSF y el receptor activador de la vía NF- $\kappa$ B (RANKL), promueven la diferenciación osteoclástica y la invasión de la superficie perióstica adyacente al cartílago articular. Esta diferenciación y activación osteoclástica, es potenciada por TNF- $\alpha$ , Il-1, Il-6 e Il-17. Además de los factores inmunes, algunos factores mecánicos predisponen a la erosión ósea de sitios particulares como el segundo y tercer metacarpianos. Puede incluso llegar a haber inflamación de la médula ósea, donde la grasa es reemplazada por agregados de Células T y B, por continuidad desde el hueso cortical. (8)

##### **6.1.2.5.2. Cartílago**

La principal contribución al daño condral está dada por la sinovia hiperplásica. La pérdida de los efectos protectores normales de la sinovia, alteran las características de la superficie del cartílago para unir proteínas, promoviendo desensamblaje de la red de colágeno tipo II, alterando el contenido de glicosaminoglicanos y la retención hídrica, conduciendo a disfunción biomecánica. Algunos inhibidores enzimáticos no consiguen revertir la cascada de destrucción, además de que el cartílago articular tiene potencial regenerativo limitado.

Los condrocitos regulan normalmente la formación de la matriz, mientras que, en la enfermedad, bajo la influencia de citocinas sinoviales y mediadores del nitrógeno, el cartílago se ve privado de condrocitos. Este proceso conduce finalmente a destrucción de la superficie del cartílago. (8)

### **6.1.3. Manifestaciones Clínicas**

La enfermedad suele debutar con manifestaciones articulares, entre las que destacan rigidez, dolor articular, tumefacción, aumento de la temperatura, eritema y dolor a la palpación. Los síntomas generalmente son más intensos en la mañana y, con el paso del día, se atenúan. En la artritis reumatoide, la inflamación es simétrica e incluye principalmente articulaciones pequeñas de manos y pies al inicio, mientras que las grandes, como rodillas, hombros, caderas, tobillos y hombros, se afectan más adelante. Tras un año de diagnóstico, aproximadamente un 80% de pacientes presentan hiperplasia sinovial, daño del cartílago y erosión ósea. (11,18)

Debido al grado y tiempo de duración de la enfermedad, se presentan deformidades en las articulaciones afectadas como desviación cubital de los dedos, flexión de las articulaciones interfalángicas proximales e hiperextensión de las articulaciones interfalángicas distales, hiperextensión de las articulaciones interfalángicas proximales y flexión de las articulaciones distales, entre otras. (18)

El daño articular causa no solamente dolor, sino también, con el progreso de la enfermedad, discapacidad en el paciente; hasta 1/3 de los pacientes, tras 2 años del inicio de la enfermedad han dejado de trabajar, y a los 10 años, la cifra asciende hasta un 50%. Así, la calidad de vida del paciente con artritis reumatoidea, en términos de impacto físico, social y emocional, es pobre. (11)

#### **6.1.3.1. Sistema Cardiovascular**

La enfermedad se asocia a tasas elevadas de enfermedad cardiovascular (tasa de mortalidad 1.5), que incluye infarto agudo al miocardio, eventos cerebrales vasculares y falla cardíaca. Las vías inflamatorias circulantes implicadas en estas manifestaciones, incluyen citocinas, reactantes de fase aguda, complejos inmunes y partículas de lípidos alteradas que incrementan la activación endotelial y vuelven las placas ateromatosas inestables. Las citocinas presentes en los tejidos muscular y adiposo, los vuelven resistentes a la insulina, causando un síndrome inflamatorio metabólico.



La artritis reumatoide activa se asocia a niveles séricos bajos de colesterol total, HDL y LDL, debido a que normalmente hay ciertas características bioquímicas lipídicas asociadas íntimamente a la inflamación para asegurar una defensa metabólica eficiente del huésped. (8)

### **6.1.3.2. Otros Órganos**

La artritis reumatoide afecta, entre otros, el cerebro (fatiga y función cognitiva disminuida), hígado (respuesta de fase aguda elevada y anemia), pulmones, glándulas exocrinas (Síndrome de Sjögren), músculos (sarcopenia) y huesos (osteoporosis).

### **6.1.3.3. Ojos**

Hasta 25% de pacientes con AR presentan manifestaciones oftalmológicas, dentro de las que se incluyen síndrome de ojo seco o queratoconjuntivitis *sicca*, síndrome de Sjögren, escleritis, epiescleritis, queratitis, ulceración corneal periférica, glaucoma, entre otras.

#### **6.1.3.3.1. Síndrome de Ojo Seco**

El síndrome de ojo seco es una patología de la película lagrimal debido, bien a deficiencia o a exceso en la evaporación de la misma que causa daño de la superficie ocular interpalpebral, con inflamación de la misma y de las glándulas lagrimales. La enfermedad se manifiesta principalmente como sensación de quemazón, cuerpo extraño, dolor, fotofobia y visión borrosa. El diagnóstico temprano del síndrome, puede representar un hallazgo importante para el estilo de vida del paciente, dado que dicho síndrome puede presentarse como manifestación de una enfermedad sistémica, además de la susceptibilidad que los pacientes que lo padecen, tienden a sufrir infecciones que pueden potencialmente causar ceguera, y el riesgo de complicaciones tras procedimientos oculares quirúrgicos menores. (16)

La aparición del síndrome de ojo seco se asocia a mayor edad; así, aproximadamente 1 de 7 pacientes entre los 65 y 84 años presentan síntomas. Se han reportado prevalencias de 14.4% y se sabe que dicha prevalencia se duplica tras los 59 años. Un estudio de 926 pacientes de 40 años y más, reportó una prevalencia mayor en mujeres; en otro estudio las mujeres presentaron mayor prevalencia que los hombres en etapas más tempranas de la vida, alrededor de los 45 años. (16)

En términos de producción de lágrima, el ojo seco puede ser por deficiencia de lágrima o evaporativo. El tipo de deficiencia puede dividirse en no-Sjögren o Síndrome de Sjögren, enfermedad autoinmune que se discutirá más adelante. El tipo evaporativo puede dividirse en enfermedad de glándulas de meibomio y relacionado a exposición. (16)

#### **6.1.3.3.1.1. Patogénesis**

Algunos estudios han demostrado deficiencia de lactoferrina en pacientes con ojo seco. La proteína AQP-5, presente en las células acinares de la glándula lacrimal, se ha encontrado elevada en el ojo seco de pacientes con Sjögren. Algunos estudios han mostrado elevación en citocinas inflamatorias (IL-1 alfa y beta) en síndrome de Sjögren y en la enfermedad de glándulas de meibomio, lo cual indica mayor actividad de proteasa en la superficie ocular, principalmente en el epitelio conjuntival. Otro estudio demostró disminución de los niveles de ácido siálico en pacientes con ojo seco, en comparación con los controles, indicando que existen cambios de cantidad, como de calidad de las glicoproteínas de la película lagrimal de pacientes con la enfermedad. (16)

#### **6.1.3.3.1.2. Tratamiento**

El tratamiento de la enfermedad depende tanto de la severidad, como de la causa de la misma. En general, se utilizan lágrimas artificiales, con el objetivo de reponer la capa lagrimal deficiente y para diluir las citocinas inflamatorias presentes en el ojo. Debido a su asociación con la inflamación, puede ser útil el uso de esteroides tópicos o medicamentos antiinflamatorios no-esteroides. Además, en presencia de complicaciones corneales, suele ser necesario el uso de antibióticos tópicos. En pacientes con enfermedad severa, suelen ser necesarios medicamentos inmunomoduladores tópicos o sistémicos dentro de los que figura la ciclosporina-A. (16)

#### **6.1.3.3.2. Síndrome de Sjögren**

Es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por una serie de manifestaciones clínicas, desde síntomas de sequedad en las principales superficies mucosas hasta manifestaciones fuera de las glándulas. Los síntomas principales son boca y ojos secos y el signo histológico principal es un infiltrado linfocítico focal de las glándulas exocrinas.

Además de los síntomas por los que generalmente se realiza el diagnóstico, los pacientes presentan manifestaciones más graves como pancitopenia, hipergamaglobulinemia, elevación de la eritrosedimentación, y presencia de autoanticuerpos, dentro de los que destacan los anticuerpos antinucleares, y los anticuerpos anti-Ro/SS-A, siendo estos últimos los más específicos, así como crioglobulinas e hipocomplementemia, como los marcadores pronósticos más utilizados. Este síndrome se presenta en el 30% de pacientes con artritis reumatoidea. La alteración ocular varía desde epiescleritis como inflamación benigna de la esclera, hasta inflamación grave con formación nodular. (17,18)

#### **6.1.3.3.3. Escleritis**

La escleritis se caracteriza por una respuesta crónica inflamatoria que involucra la esclera, pudiendo afectar estructuras adyacentes como la córnea, úvea y retina. Esta puede manifestarse clínicamente de diversas formas en función de la localización y severidad y se clasifica como difusa, nodular o necrotizante, a medida que involucra la esclera anterior y/o posterior. Su aparición puede ser idiopática o estar asociada a infección sistémica o local, enfermedad autoinmune, o bien enmascarar síndromes debidos a infección o malignidad. La variedad de infecciones y enfermedades tanto locales como sistémicas a que se asocia la escleritis muestran su etiología tan diversa. Estudios recientes han mostrado que aproximadamente 40% de pacientes con escleritis, padecen una enfermedad autoinmune, 5-10% son de causa infecciosa y el 50% permanecen de etiología desconocida. (15)

##### **6.1.3.3.3.1. Patogénesis**

Existen tres distintos patrones de inflamación descritos. En pacientes con artritis reumatoide, el tejido escleral muestra inflamación granulomatosa con áreas de necrosis. Los pacientes con escleritis idiopática, presentan un patrón de infiltración inflamatorio en el que predominan macrófagos y linfocitos T y B, con ausencia de necrosis. Por su parte, los pacientes con ANCA presentan un patrón intermedio con escleritis principalmente difuso y en ocasiones nodular, en que predominan linfocitos B y macrófagos. En algunos estudios se ha observado el depósito de complejos inmunes en las biopsias de esclera, lo cual apoya la teoría que sostiene que algunas formas de escleritis representarían una forma localizada de vasculitis. (15)

El signo que define la escleritis severa consiste en destrucción de la pared de la esclera y córnea adyacente, asociado a necrosis. Se cree que el principal mecanismo responsable de este fenómeno es la actividad de las metaloproteinasas de matriz (MMP), las cuales, en este caso, son expresadas en macrófagos y linfocitos T del infiltrado. (15)

#### **6.1.3.3.2. Tratamiento**

El tratamiento se basa en la naturaleza y severidad de la enfermedad inflamatoria propia del ojo, como en la presencia o ausencia de una enfermedad sistémica asociada. En pacientes con enfermedad sistémica, como artritis reumatoide, la remisión de la escleritis suele alcanzarse al controlar la primera. La remisión se alcanza principalmente con el uso de esteroides sistémicos o subconjuntivales. De presentarse resistencia al tratamiento, se requiere generalmente el uso de dosis adicionales elevadas de esteroides y el uso asociado de otro fármaco como metotrexate, micofenolato, ciclosporina, o ciclofosfamida. (15)

#### **6.1.4. Diagnóstico**

El diagnóstico de la enfermedad se hace básicamente en base a la sintomatología del paciente y a los hallazgos del examen físico. Según los criterios de 2010 de ACR/EULAR, debe realizarse evaluación clínica a todo paciente con sinovitis clínica en al menos una articulación que no es explicada por ninguna enfermedad. Dicha evaluación consiste en un sistema de puntaje de 0 a 5, en base al número y tipo de articulaciones afectadas. La articulación afectada se define como edema o susceptibilidad de la misma indicativa de sinovitis activa. Luego, se clasifican las articulaciones como grandes o pequeñas; las articulaciones grandes son hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos, mientras que las pequeñas son las metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, metatarsfalángicas 2, 3, 4 y 5, muñecas y la interfalángica del pulgar. En cuanto a marcadores serológicos, se considera para el diagnóstico la presencia o ausencia del Factor Reumatoide (RF), presencia o ausencia de anticuerpos anti- proteínas citrulinadas (ACPA); ambos se consideran positivos en base a los valores de referencia, siendo normal el valor menor al límite superior de normalidad, positivo bajo entre el límite superior normal y menos de tres veces el límite superior normal y positivo alto más de tres veces el límite superior normal. Los marcadores de inflamación, velocidad de sedimentación (VSE) y proteína C reactiva (PCR) se consideran alteradas en base a los valores de referencia estándar. (11)

### **6.1.4.1. Marcadores Serológicos**

#### **6.1.4.1.1. Factor Reumatoide**

El factor reumatoide es un anticuerpo específico para la región Fc de IgG producido en el tejido sinovial. Los complejos inmunitarios que forma la IgG con el factor reumatoide, se puede luego fijar al complemento, consiguiendo amplificar la respuesta inflamatoria celular ya establecida. Según lo reportado por la literatura, este tiene una función importante en la enfermedad extra-articular. (18)

Este no es específico de la artritis reumatoide, pues se puede identificar en otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, polimiositis y en enfermedades infecciosas crónicas y malignas. (18)

#### **6.1.4.1.2. Anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico**

Estos anticuerpos se consideran actualmente los marcadores más específicos para el diagnóstico de AR, dado, entre otras razones que aparecen en etapas tempranas de la enfermedad. La citrulina es un aminoácido que normalmente no se incorpora a las proteínas; la citrulización consiste en un cambio postraduccional que elabora sobre residuos de arginina la peptidilarginina deaminasa. Las proteínas blanco citrulinadas principales son la filagrina, vimentina, fibrina, entre otras. Aunque la citrulización no ocurre únicamente en la membrana sinovial, sino también en otros tejidos asociada a la inflamación, para este proceso si es específica la aparición de respuesta humoral, únicamente en la AR. Los anticuerpos de dicha respuesta son producidos por células plasmáticas de la membrana sinovial inflamada y están presentes tanto en el líquido como en la sangre. Se ha demostrado que los pacientes con AR que presentan estos anticuerpos positivos, tienen (21)

Los anticuerpos anti-CCP tienen sensibilidades entre 70 y 80% y se ha descrito que, hasta en 40% de pacientes con FR negativo, los anticuerpos anti-CCP son positivos. Asimismo, la especificidad de éstos es alta, hasta de 97%. (21,22)

### **6.1.5. Valoración de Actividad de la Enfermedad**

La severidad de la enfermedad y la efectividad del tratamiento que se instaura al diagnosticar la enfermedad, determinan el pronóstico de la misma.

La remisión clínica se define como la ausencia de signos y síntomas de inflamación, independientemente del uso de tratamiento; esta se alcanza en cifras iguales o menores al 20% de los pacientes. Sin embargo, un 75% de pacientes consigue mantener una actividad baja de la enfermedad (LDA), generalmente con el uso de tratamiento médico. El hecho de alcanzar una baja actividad de la enfermedad o una remisión clínica, no garantiza en los pacientes un cese en la progresión de la AR, así, más de un tercio de pacientes con remisión clínica presenta signos de sinovitis en ultrasonido. Además, la progresión radiológica rápida en el primer año del diagnóstico, es de uso pronóstico para incapacidad funcional en 8 años, en comparación con pacientes sin progresión rápida. En base a estos conocimientos, se han desarrollado a través de los años una variedad de índices para medir la actividad de la enfermedad y su impacto en el pronóstico del paciente. (11)

#### **6.1.5.1. Disease Activity Score (DAS) 28**

Es una puntuación que involucra 28 articulaciones edematizadas, una evaluación global del paciente, y una evaluación global del médico encargado, valores de VSE y PCR. Los resultados de la evaluación clasifican al paciente en alta actividad de la enfermedad (HDA) con valor  $> 5.1$ , moderada actividad de la enfermedad (MDA) con valor  $>3.2-5.1$ , baja actividad de la enfermedad (LDA) con valor  $2.6-3.2$  o remisión, si el resultado es  $<2.6$ . (11)

##### **6.1.5.1.1. Articulaciones edematizadas**

Su valoración se realiza en base a edema y derrame de tejidos blandos circundantes y dolor a la presión o movilización. Las 28 articulaciones evaluadas por este índice excluyen aquellas de pies y tobillo, debido al involucramiento particularmente frecuente de éstas en patologías distintas a AR.

##### **6.1.5.1.2. Dolor**

Generalmente es evaluado a través de escalas visuales presentadas a los pacientes en la consulta; con frecuencia se solicita que evalúen su escala de dolor en relación a la semana o consulta previa (por ejemplo de 0 a 10, siendo 0 ningún dolor y 10 el máximo).



### **6.1.5.1.3. Evaluación global del paciente y del examinador**

Esta evaluación se realiza también a través de escalas visuales; la pregunta frecuente con que se aborda al paciente para obtener su evaluación global es: En consideración a las formas en que su artritis le ha afectado, ¿cómo siente su artritis el día de hoy? Aunque la concepción del paciente respecto a su enfermedad es muy importante, es igualmente importante la valoración objetiva que el médico tratante puede dar a la presentación del paciente al momento de la consulta.

### **6.1.5.1.4. Reactantes de Fase Aguda**

En base a VSG y PCR –pruebas al alcance de la mayoría de hospitales nacionales a nivel mundial- puede obtenerse una medida objetiva de la actividad de la enfermedad; los niveles de ambos se correlacionan tanto con la actividad clínica de la enfermedad, como con la progresión radiológica del daño articular, debido a que claramente reflejan los eventos inflamatorios asociados con la enfermedad activa, por lo que resultan altamente útiles.

### **6.1.6. Tratamiento**

El tratamiento de la artritis reumatoide debe ser multidisciplinario, dada la gran variedad de órganos que ésta enfermedad puede llegar a afectar, además del impacto que ésta tiene en la vida del paciente. Debido a esto, las metas del tratamiento se dirigen a la reducción del dolor y de los síntomas articulares, control de la inflamación, así como al control de la progresión de la enfermedad.

#### **6.1.6.1. Fisioterapia**

Puede utilizarse terapia ocupacional, hidroterapia y ejercicio dinámico asociado a la terapia farmacológica para el manejo global de la enfermedad.

#### **6.1.6.2. Farmacoterapia**

El manejo del dolor suele manejarse con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, los cuales, a pesar de controlar los síntomas principales, no previenen el daño óseo o cartilaginoso. Debido a esto, se hace necesario utilizar en los distintos regímenes, uno o varios fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (DMARD), dentro de los que figuran metotrexate, sulfasalazina,

leflunomida e hidroxiclороquina. El más utilizado es el metotrexate, del cual se reportan porcentajes de respuesta de hasta 70%. Los glucocorticoides, aunque utilizados con resultados positivos en el tratamiento de la enfermedad, no se consideran parte de los DMARD, pues la evidencia no ha demostrado resultados sin su asociación a otros fármacos.

Sin embargo, la enfermedad que no cede a un solo fármaco de este tipo, requiere a veces del uso de fármacos inmunosupresores como azatiporina y ciclosporina. Por su lado, los nuevos conocimientos fisiopatológicos, como el desarrollo de nuevas tecnologías permitió la creación de múltiples anticuerpos monoclonales que neutralizan al TNF, responsable de buena parte de la respuesta inflamatoria en la artritis reumatoide. Se ha demostrado que el inicio tardío del tratamiento se ha asociado a 33% de mayor progresión de la enfermedad a largo plazo. (18,23, 26)

Es importante mencionar el impacto económico que el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide tiene en la vida del paciente como de la sociedad. Los costos no sólo implican la adquisición de los fármacos, sino además, el monitoreo de efectos de respuesta como de efectos adversos, y los costos de administración. (26)

#### **6.1.6.2.1. Fármacos Antirreumáticos Modificadores de Enfermedad**

##### **6.1.6.2.1.1. Metotrexate**

Como se menciona en la sección anterior, el metotrexate se considera el prototipo de este grupo de fármacos, dado el extenso uso que se le ha dado, y la evidencia de múltiples estudios sobre resultados efectivos en el tratamiento. (24)

##### **6.1.6.2.1.2. Hidroxiclороquina y Cloroquina**

Su mecanismo de acción como antirreumáticos no se ha definido claramente aún, debido a que su uso es principalmente como antimaláricos. Entre los mecanismos propuestos, se encuentran supresión de la respuesta de linfocitos T a los mitógenos, disminución de quimiotaxis de linfocitos, estabilización de enzimas lisosómicas, inhibición de la síntesis de ADN y ARN y neutralización de radicales libres. (24)

No existe evidencia de su apoyo en la prevención del daño óseo, únicamente en el tratamiento y mejora de los síntomas. El riesgo de toxicidad de la cloroquina aumenta en tanto lo hace la dosis; así, el riesgo aumenta con dosis acumulativa mayor a 300 g o 250mg/día por un período aproximado de 3 años. (24,25)

#### **6.1.6.2.1.2.1. Efectos Secundarios**

La toxicidad ocular ocurre generalmente tras consumir dosis mayores de 250 mg/día de cloroquina y 6.4 mg/kg/día de hidroxiclороquina. La vigilancia oftalmológica está recomendada para los pacientes cada 6 a 12 meses. (24)

##### **6.1.6.2.1.2.1.1. Uveítis**

El término uveítis, describe un grupo de patologías inflamatorias intraoculares, que involucran la úvea en una o varias de sus regiones. El grado de visión en los pacientes con uveítis es generalmente variable, en función de su severidad o de las secuelas que la inflamación causa en el ojo. Existen diferentes formas de manifestación de la enfermedad, en función de localización, inicio, simetría y continuidad de la inflamación, complicaciones asociadas y distribución de células en el endotelio corneal. Las principales manifestaciones de la enfermedad inician con disminución de la visión, a lo que luego se agregan dolor, sensibilidad a la luz, y la presencia de miodesopsias (visión de objetos en el campo visual que en realidad no están presentes). (27, 28)

##### **6.1.6.2.1.2.1.1.1. Patogénesis**

La enfermedad puede presentarse como resultado de una reacción autoinmune, presencia de infección o neoplasias locales o sistémicas, contusiones o sustancias tóxicas aplicadas directamente al ojo o provenientes de la circulación. (28)

##### **6.1.6.2.1.2.1.1.2. Tratamiento**

El tratamiento primario de la enfermedad consiste en detener la inflamación del ojo para evitar daños mayores.

##### **6.1.6.2.1.3. Azatioprina**

Actúa a través del metabolito 6-tioguanina, que suprime la síntesis del ácido inosínico, la función de linfocitos B y T, producción de inmunoglobulinas y la secreción de Il-2. Se ha aprobado para el tratamiento de artritis reumatoide a dosis de 2mg/kg/día. (24)

#### **6.1.6.2.1.4. Ciclosporina**

Su acción se lleva a cabo a través de la regulación de la transcripción génica, con lo cual consigue inhibir los efectos de la Il-1, inhibir la producción del receptor de Il-2, inhibir la interacción entre linfocitos T y los macrófagos y actúa sobre la capacidad de respuesta de los linfocitos T. Además, la función del linfocito B dependiente del linfocito T se ve alterada bajo sus efectos. (24)

Se utiliza a dosis de 3 a 5 mg/kg/día. Además de su aprobación para el tratamiento de los síntomas de la enfermedad, se ha demostrado que retarda la aparición de nuevas erosiones óseas. (24)

#### **6.1.6.2.1.5. Antagonistas de TNF- $\alpha$**

Con la claridad del papel fundamental de las citosinas, y en particular de TNF- $\alpha$  en el desarrollo de la enfermedad, puede comprenderse el aporte del desarrollo de anticuerpos monoclonales anti- TNF- $\alpha$ , para la terapéutica de la enfermedad.

Existen en la actualidad, tres medicamentos aprobados para el tratamiento, tanto de artritis reumatoide, como de otras enfermedades de origen reumático.

##### **6.1.6.2.1.5.1. Adalimumab**

Es un anticuerpo monoclonal IgG<sub>1</sub> 100% humano que forma un complejo con el TNF- $\alpha$  soluble evitando su interacción con los receptores de superficie celular p55 y p75, consiguiendo regulación descendente de la función de linfocitos T y macrófagos. Actualmente ha sido aprobado para el tratamiento de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis juvenil idiopática, psoriasis en placas y enfermedad de Crohn. (24)

Su administración es por vía subcutánea, con vida media de 10 a 20 días. En artritis reumatoidea suele utilizarse a dosis de 40mg cada 3 semanas. (24)

##### **6.1.6.2.1.5.2. Infliximab**

Anticuerpo monoclonal IgG<sub>1</sub> quimérico, 75% de humano y 25% de ratón, que se une tanto a TNF- $\alpha$  soluble como al TNF anclado a la membrana celular. Su uso ha sido aprobado para artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, y enfermedad de Crohn. (24)

Se administra por vía intravenosa, y su vida media es de 9 a 12 días sin acumulación tras dosis repetida. La dosis usualmente utilizada es 3 a 5 mg/kg cada 8 semanas. (24)

Particularmente en el tratamiento de la artritis reumatoide, en asociación a metotrexate disminuye la velocidad de formación de erosiones óseas, más eficazmente que utilizado éste como monoterapia. (24)

#### **6.1.6.2.1.5.3. Etanercept**

Este medicamento es una proteína recombinante de fusión que consiste en dos porciones del receptor p75 del TNF soluble asociadas a la porción Fc de IgG<sub>1</sub> humana, que se une al TNF- $\alpha$  para inhibir sus efectos, además de inhibir a la linfoxina  $\alpha$ . Actualmente aprobado para artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. (24)

Su administración es por vía subcutánea, con vida media de 4.5 días. Es utilizado a dosis de 25mg, dos veces por semana o bien 50 mg en dosis única, una vez por semana. Más del 70% de pacientes que lo utilizan, lo hacen en asociación a metotrexate, con evidencia de mayor eficacia de reducción de aparición de nuevas erosiones óseas de forma combinada. (24)

#### **6.1.6.2.1.6. Tratamiento combinado con DMARD**

Esta alternativa se convierte en una regla terapéutica cuando los pacientes no responden de la forma esperada a la monoterapia. Las combinaciones se elaboran generalmente en base al sinergismo de mecanismos de acción distintos, vigilando la superposición de la farmacocinética o de toxicidad. (24)

Por ejemplo, se ha demostrado eficacia al combinar metotrexate con ciclosporina, cloroquina, hidroxicloroquina, leflunomida, infliximab, adalimumab, rituximab o etanercept. Otro tipo de combinaciones incluye, la asociación de oro intramuscular al uso de hidroxicloroquina. Además, se ha demostrado en diversos estudios, que el uso combinado de DMARD, representa la estrategia menos costosa en el tratamiento de la enfermedad. (24, 26)

#### **6.1.6.2.2. Glucocorticoides**

El mecanismo de acción de los glucocorticoides sintéticos es llevado a cabo, en mayor proporción, a través de sus receptores nucleares que interaccionan con promotores de distintos genes, cuya transcripción regulan.

Se sabe que del 10-20% de genes expresados en una célula, son regulados por glucocorticoides; sus efectos se llevan a cabo a través de proteínas que se sintetizan a partir del ARNm de dichos genes. (24)

En cuanto a los efectos en la respuesta inflamatoria e inmunitaria, este grupo de moléculas tienen una acción contrarreguladora. Actúan sobre la concentración, distribución y función de leucocitos, como sobre la secreción de citocinas, quimiocinas y otros mediadores de la inflamación. Entre sus efectos específicos, inhiben la función de mastocitos y otras células presentadoras de antígenos, disminuyendo la capacidad de éstas de responder a antígenos y mitógenos. Su acción sobre macrófagos condiciona su capacidad de fagocitar y eliminar microorganismos, y de producir TNF- $\alpha$ , Il-1, metaloproteasas y factor activador del plasminógeno. (24)

Disminuyen la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos, y factor activador de plaquetas, así como la liberación de histamina liberada por basófilos y células cebadas. Además, a altas dosis, disminuyen la producción de anticuerpos. (24)

Aproximadamente 60-70% de pacientes con la enfermedad utilizan este grupo de medicamentos. Los glucocorticoides tienen la ventaja de ofrecer efectos rápidos, aunado a la evidencia que hacen más lenta la aparición de nuevas erosiones óseas. Además, se utilizan ampliamente en el tratamiento de algunas manifestaciones extraarticulares como pericarditis, como para los períodos de exacerbación de la enfermedad. (24)

#### **6.1.6.2.2.1. Efectos Secundarios**

El uso a largo plazo de prednisona no debe rebasar dosis de 7.5 mg diarios debido al riesgo de aparición de efectos secundarios importantes en el paciente. La aparición de glaucoma está ligada principalmente al uso de esteroides tópicos. (24)

##### **6.1.6.2.2.1.1. Glaucoma**

Es una enfermedad en la cual la presión intraocular aumenta más allá de los valores normales, presentando una serie de complicaciones hasta llegar a la ceguera. Para el 2010, la Organización Mundial de la Salud, estimaba que esta enfermedad es responsable del 2% de las alteraciones visuales y del 8% de la ceguera en el mundo. Las causas del glaucoma son múltiples y resulta en daño del nervio óptico y pérdida progresiva del campo visual. El tipo más común es el glaucoma primario de ángulo abierto (70%).

Existen ciertos factores predisponentes identificados para el desarrollo de glaucoma, edad avanzada, aumento de la presión intraocular, antecedente familiar de glaucoma, miopía y diabetes. La prevalencia estimada en la población blanca mayor de 40 años es 2.1%. Se han identificado mutaciones que determinan la aparición del glaucoma, representando este grupo 5% de los casos de la enfermedad en adultos. (19)

#### **6.1.6.2.2.1.1.1. Patogénesis**

En algunas ocasiones, la aparición del glaucoma va precedida de hipertensión ocular, sin presencia de anomalías estructurales del disco óptico o anomalía funcional del campo visual. Sin embargo, en la mayoría de casos, la presión intraocular elevada es la que da paso a la serie de manifestaciones que conducen a glaucoma. La presión intraocular elevada, daña el nervio óptico al colapsar su vasculatura y disminuir su perfusión a través de diversos fenómenos isquémicos. Debido a que el nervio óptico cuenta con alrededor de 1 millón de fibras, un proceso largo con daño progresivo, causa pérdida gradual de las fibras, siendo las superiores e inferiores las que se afectan primero. Así, la zona de visión aumenta con mayor pérdida de la visión periférica, preservando la zona central hasta estadios más avanzados. (19,20)

#### **6.1.6.2.2.1.1.2. Tratamiento**

El principal objetivo del tratamiento de esta enfermedad en particular, es prevenir la discapacidad visual o prevenir mayor deterioro, de existir ya está. Debe establecerse inicialmente una presión objetivo que debe mantenerse durante el tratamiento. Dentro de las opciones para el manejo del glaucoma se pueden enumerar tratamiento médico, láser y cirugía, las cuales buscan la reducción de la presión intraocular. El tratamiento médico consiste principalmente en el uso de gotas oftálmicas que reducen la producción y aumentan la velocidad de absorción de humor acuoso; inicialmente se utilizan análogos de prostaglandinas, a los que pueden añadirse bloqueadores  $\beta$  entre otras.

En el glaucoma de ángulo abierto puede realizarse trabeculoplastia con láser, mientras que en glaucoma severo puede utilizarse otro tipo de procedimiento quirúrgico más complicado, goniotomía, iridectomía, entre otros. (19)

#### **6.1.6.2.2.1.2. Catarata Subcapsular Posterior**

La catarata consiste en la opacidad en el polo posterior del cristalino en su región subcapsular. El grado de afección visual en el paciente depende directamente del grado de la opacidad y de su localización en relación con la pupila. La sintomatología pues, se caracteriza por disminución gradual de la visión que luego se convierte en empañamiento de la misma. (20)

##### **6.1.6.2.2.1.2.1. Patogénesis**

El principal fenómeno que ocurre es la aparición de un pigmento amarillento en el núcleo del cristalino –formado por fibras compactas- debido a distintas causas como compactación de fibras, endurecimiento y exposición prolongada al sol; este es conocido como esclerosis cristalínea. Más adelante, debido a cambios en la cápsula se presentan alteraciones metabólicas causando mayor concentración de agua dentro del cristalino. La relación del agua con las proteínas con lo que la opacidad se hace más marcada. (20)

##### **6.1.6.2.2.1.2.2. Tratamiento**

El tratamiento actualmente utilizado es la cirugía. La decisión de realizar el tratamiento definitivo, depende de la incapacidad que la patología le genera al paciente.



## **7. Objetivos**

### **7.1. Objetivo General**

- Conocer las manifestaciones oftalmológicas más frecuentes y los factores de riesgo asociados a su aparición en pacientes con Artritis Reumatoide.

### **7.2. Objetivos Específicos**

- Caracterizar a los pacientes con Artritis Reumatoide en relación a características demográficas, así como aquellas propias de la enfermedad y el tratamiento de la misma.

## **8. Hipótesis**

### **8.1. Hipótesis Nula**

La aparición de manifestaciones oftalmológicas en pacientes con Artritis Reumatoide no tiene relación con la actividad de la enfermedad.

La aparición de manifestaciones oftalmológicas en pacientes con Artritis Reumatoide, no tiene relación con el uso prolongado de fármacos para el control de la enfermedad.

### **8.2. Hipótesis Alterna**

Existe relación estadísticamente significativa entre la actividad de la enfermedad de Artritis Reumatoide y la aparición de manifestaciones oftalmológicas en los pacientes que la padecen.

Existe relación estadísticamente significativa entre el uso prolongado de fármacos para el control de la enfermedad y la aparición de manifestaciones oftalmológicas en los pacientes con Artritis Reumatoide.

## **9. Metodología**

### **9.1. Diseño del Estudio**

Se llevó a cabo un estudio de corte transversal, descriptivo y observacional

- Tipo de Información: cuantitativa y cualitativa

### **9.2. Unidad de Muestreo y Unidad de Análisis**

Paciente femenino o masculino mayor de 12 años, con diagnóstico de AR

### **9.3. Población**

Pacientes con AR que asistieron a la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt

### **9.4. Muestra**

La muestra del estudio fue de 104 pacientes, obtenida de una población de 550 pacientes con AR que asisten a la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt, utilizando un intervalo de confianza del 95% con una precisión del 0.05 y una prevalencia del 1%.

### **9.5. Tipo de muestra**

Probabilística; aleatoria

### **9.6. Marco Muestral**

Pacientes con AR que asistieron a la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt

### **9.7. Plan de Muestreo**

Se ingresó al estudio, a los pacientes que se contactaron durante los meses de septiembre a diciembre de 2014.

- Se obtuvo de la base de datos, el listado de registros de pacientes con AR de la Unidad de Reumatología.
- Se obtuvo de forma aleatoria, el número de expedientes requeridos para obtener el número de pacientes a evaluar.

## 8.8 Sujetos de Estudio

Pacientes de ambos sexos; mayores de 12 años, con diagnóstico de AR que asisten a la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt.

## 8.9 Criterios de Inclusión y Exclusión

### 8.9.1. Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 12 años.
- Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide, según los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1987.
- Pacientes con seguimiento en la consulta externa de la Unidad de Reumatología, mayor a 6 meses previo a la realización del estudio.

### 8.9.2. Criterios de exclusión

- Pacientes cuyo expediente médico, no cuente con los datos requeridos para el estudio

## 8.10. Definición y Operacionalización de Variables

**Tabla 2. Definición y Operacionalización de Variables**

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala	Indicador
<b>Síndrome de Ojo Seco</b>	Patología de la película lagrimal por deficiencia o exceso de evaporación de la misma, que causa daño de la superficie ocular interpalpebral con inflamación de la misma y de las glándulas lagrimales.	Test de Schirmer con humedecimiento < 8 mm en 5 minutos	Cualitativa Nominal	Si No
<b>Epiescleritis</b>	Inflamación aguda, benigna de la capa que recubre la esclera.	Inflamación aguda de esclera	Cualitativa Nominal	Si No

<b>Escleritis</b>	Respuesta crónica inflamatoria que involucra la esclera ocular, pudiendo afectar estructuras adyacentes.	Inflamación dolorosa y crónica, con epifora y coloración de la esclera rojo-violácea a la exploración	Cualitativa Nominal	Si No
<b>Uveítis</b>	Consiste en inflamación del tracto uveal y otras estructuras, cuyo origen puede ser idiopático, autoinmune, e infecciosa.	Presencia de celularidad anormalmente normal, al examen oftalmológico con lámpara de hendidura	Cualitativa Nominal	Si No
<b>Glaucoma</b>	Aumento de la presión intraocular más allá de los valores normales (10-20 mmHg), que puede dañar el nervio óptico al colapsar su vasculatura y disminuir su perfusión.	Presión intraocular > 20 mmHg, medida con tonómetro de Schiotz	Cualitativa Nominal	Si No
<b>Catarata Subcapsular Posterior</b>	Consiste en la aparición de opacidad del cristalino en su región posterior, subcapsular. Es una manifestación propia del uso crónico de esteroides.	Opacidad del cristalino en región posterior, subcapsular, identificada al examen oftalmológico con lámpara de hendidura.	Cualitativa Nominal	Si No
<b>Actividad de la Enfermedad (DAS 28)</b>	Derivado del Disease Activity Score (DAS), utilizado para evaluar la actividad de la enfermedad y valorar la respuesta al	$DAS28 = (0.56 * \sqrt{TJC}) + (0.28 * \sqrt{SJC}) + (0.7 * \ln(ESR)) + (0.014 * GH)$ TJC: Tender	Cuantitativa	Remisión de la Enfermedad < 2.1 Actividad Baja 2.6-3.2 Actividad Moderada

	tratamiento de forma fácil y objetiva. Se calcula en base a 28 articulaciones y se calcula con la fórmula: DAS28= 0,56 (Raíz2 n° articulaciones dolorosas) + 0,28 (Raíz2 n° articulaciones inflamadas) + 0,70 (VSG) + 0,014 (EGP)	Joints (Articulaciones dolorosas) SJC: Swollen Joints (Articulaciones edematizadas) ESR: Eritrosedimentation rate (Velocidad de Sedimentación) GH: Global Health (Estado de salud global)		> 3.2 Actividad Elevada > 5.1
<b>Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)</b>	La VSG, representa la velocidad a la que se aglutinan o agregan los eritrocitos; esto sucede cuando hay aumento de la concentración de proteínas asimétricas.	Velocidad de precipitación de los eritrocitos en el plasma; medido por método de westergren, mostrando la relación plasma-globular.	Cuantitativa Continua	Elevada: >30 mm/h
<b>Anticuerpo anti-CCP (péptido citrulinado cíclico)</b>	Anticuerpos producidos localmente por células plasmáticas contra proteínas citrulinadas de la sinovia inflamada. Estos anticuerpos se pueden encontrar tanto en el líquido sinovial como en la sangre. Son los anticuerpos más específicos identificados para AR ya que la	Anticuerpo dirigido contra el péptido citrulinado cíclico, medido por técnica de ELISA	Cuantitativa Continua	Positivo > 5 U/mL Negativo < 5 U/mL

	respuesta humoral a la citrulinación es específica, con producción de autoanticuerpos sólo en AR.			
<b>Factor Reumatoide</b>	<p>Inmunoglobulina monoclonal que se une a moléculas IgG normales. Es una crioglobulina tipo II precipitable unida a su antígeno. A pesar de su nombre, no es un marcador específico de la Artritis Reumatoide (presente en 80% de los pacientes), ya que pueden observarse títulos elevados en otras enfermedades autoinmunes, infecciones crónicas, enfermedades malignas y en ancianos sanos.</p>	<p>Auto-anticuerpo producido contra la porción Fc de la IgG, identificado por la técnica de aglutinación de eritrocitos, recubiertos de IgG o partículas de látex.</p>	<p>Cuantitativa Continua</p>	<p>Positivo &gt; 60 U/mL o &gt; del título 1:80 Negativo &lt; 60 U/mL o &lt; del título 1:80</p>
<b>Articulaciones Dolorosas</b>	<p>Experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial, localizada en las articulaciones.</p>	<p>Definición subjetiva por el paciente en escala 0-10 <b>Leve 1-3:</b> No interfiere con la mayor parte de actividades. 1. Muy Leve. 2. Molesto. 3. Tolerable. <b>Moderado 4-6:</b> Interfiere con varias actividades;</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Leve Moderado Severo</p>

requiere cambio en estilos de vida.

4. Angustiante.

5. Muy angustiante.

6. Intenso.

**Severo 7-10:**

No es posible continuar con las actividades cotidianas.

7. Muy Intenso

8.

Absolutamente terrible.

9. Agudamente insoportable.

10.

Inimaginable, indescriptible.

Fuente:

[www.lane.stanford.edu](http://www.lane.stanford.edu)

<b>Articulaciones Inflamadas</b>	Edema y derrame de tejidos blandos circundantes y dolor a la presión o movilización.	Edema y derrame de tejidos blandos circundantes y dolor a la presión o movilización.	Cualitativa y Nominal	Si No
----------------------------------	--	--	-----------------------	-------

### 8.11. Procedimiento

**Primera etapa:** Obtención del aval de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rafael Landívar.

**Segunda etapa:** Obtención del aval institucional.

- Aprobación por parte del Comité de Docencia e Investigación del Hospital Roosevelt.
- Aprobación por parte de la Jefatura de la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt.



### **Tercera etapa: Estandarización del instrumento**

Estandarización del Instrumento. Se seleccionaron 10 papeletas al azar de pacientes con AR, que asisten a la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt y recolección de los datos de las mismas, con el objetivo de identificar dificultades para la obtención de los datos.

### **Cuarta Etapa: Selección de los participantes y recolección de datos**

Se seleccionó a todos los pacientes con AR que asistan entre los meses de realización del estudio –hasta completar la muestra calculada- a la consulta externa de Reumatología del Hospital Roosevelt; de lunes a viernes. Se explicó a cada paciente, el objetivo del estudio, sus implicaciones y beneficios. Se obtuvieron los datos requeridos de las papeletas de los pacientes.

### **Quinta etapa: Evaluación oftalmológica y entrega de resultados a los pacientes**

Para los pacientes que accedieron a participar en el estudio, se concertó una cita a la clínica de oftalmología del Hospital, donde se realizó una evaluación oftalmológica completa, para determinar la presencia o ausencia de manifestaciones oftalmológicas en los pacientes. Inmediatamente se informó sobre el diagnóstico oftalmológico a los mismos. Para la recolección de datos oftalmológicos, se utilizó la ficha que se presenta en anexos.

- Se realizó evaluación de segmento anterior con lámpara de hendidura, para la detección de afección corneal, escleritis o epiescleritis, uveítis.
- La detección de ojo seco se desarrolló a través de la prueba de Schirmer.
- Se realizó fundoscopia para detectar cambios retinianos.
- Se midió la presión intraocular con tonómetro de Schiotz.

### **Sexta etapa: Procesamiento y análisis de datos**

Una vez recolectados los datos y evaluados los pacientes, se procedió a analizar los datos con las pruebas estadísticas pertinentes.

### **Séptima etapa: Entrega de resultados a la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt**

Se trasladó la hoja de evaluación oftalmológica de cada paciente, a la papelería del mismo; para informar a la Unidad sobre los diagnósticos nuevos de cada paciente, y la toma pertinente de medidas terapéutica.

## **8.12. Plan de Procesamiento y Análisis de Datos**

1. Se realizó una base de datos de los pacientes, que permitió organizar los datos y patologías asociadas de los pacientes participantes en Excel 2007.
2. Se obtuvieron medidas de tendencia central para las distintas variables cuantitativas presentes en el estudio; se utilizó la prueba estadística Z para el análisis de asociación entre variables
3. Se elaboraron tablas y gráficas, que permitan describir los resultados del estudio, así como hacer comprender al lector los resultados del estudio.

## 10. Resultados

### 10.1. Características generales

La distribución por género de la población estudiada fue: 98% femenino y 2% del género masculino.

La edad media de los pacientes evaluados fue 48.53 años (IC 95% 45.7-51.4 años), con una media del tiempo de evolución de la enfermedad de 3.82 años (IC 95% 3.1-4.6 años).

Únicamente 4 (3%) de los pacientes incluidos en el estudio, refirieron consumo de tabaco, sin embargo, no se estableció relación entre el mismo y la enfermedad.

**Tabla 3. Características generales de la población**

Característica	% (Frecuencia)	IC 95%
<b>Género</b>		
Femenino	98 (102)	
Masculino	2 (2)	
Edad	48.54 años	45.7-51.4
Uso de Tabaco	3 (4)	
Tiempo de evolución de la enfermedad	3.82 años	3.1-4.6

**Tabla 4. Procedencia y ocupación de pacientes**

Procedencia	Ocupación
Guatemala 59 (57%)	Ama de casa 82 (79%)
Baja Verapaz 3 (3%)	Oficios Domésticos 5 (5%)
Chimaltenango 1 (1%)	Comerciante 5 (5%)
Chiquimula 3 (3%)	Estudiante 5 (5%)
Quetzaltenango 1 (1%)	Otros 6 (6%)
Escuintla 6 (6%)	
Huehuetenango 3 (3%)	
Jalapa 5 (5%)	
Jutiapa 3 (3%)	
Quiché 1 (1%)	
Retalhuleu 1 (1%)	
Sacatepéquez 4 (4%)	
San Marcos 1 (1%)	
Sololá 3 (3%)	
Totonicapán 1 (1%)	

## 10.2. Manifestaciones oftalmológicas

De los 104 pacientes estudiados, 71 (68%) presentaron manifestaciones oftalmológicas descritas en pacientes con AR.

El síndrome seco fue la patología ocular más frecuente, con presencia en 64 (62%) de los 71 pacientes con manifestaciones. Las enfermedades inflamatorias representaron 7 (7%) del total de manifestaciones. Las manifestaciones secundarias al uso de medicamentos, aparecieron en 6 (6%) de los pacientes, siendo éstas únicamente secundarias al uso de esteroides.

**Tabla 5. Frecuencia de manifestaciones oftalmológicas**

Manifestación Oftalmológica	Frecuencia (n=71)	%
Síndrome seco	64	62%
<u>Enfermedades Inflamatorias</u>		
Escleritis	1	1%
Epiescleritis	3	3%
Uveítis	3	3%
<u>Secundarias al uso de medicamentos</u>		
Glaucoma	3	3%
Catarata subcapsular posterior	3	3%
Retinopatía por HCQ	0	0

Del total de pacientes con manifestaciones oftalmológicas, 6 (8%) presentaron 2 manifestaciones concomitantes, siendo las combinaciones, ojo seco/uveítis, ojo seco/glaucoma y ojo seco/catarata subcapsular posterior.

## 10.3. Actividad de la enfermedad

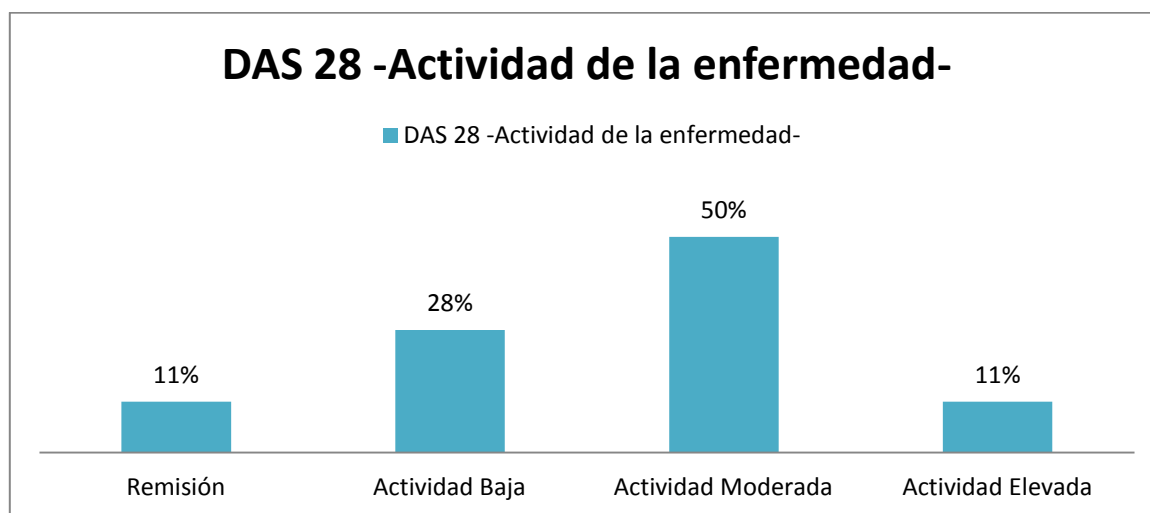
En cuanto a las variables de DAS28 aplicado a los pacientes al momento de la evaluación, la velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSE) promedio fue 37.16 mm/s (IC 95% 33.39-40.93 mm/s), articulaciones dolorosas 2 y articulaciones inflamadas 2, mientras que la media de la escala visual análoga del dolor (EVA)

fue 32.2% (IC 95% 27.55- 36.85 %). El promedio de los valores de DAS28 obtenidos fue 3.74 (IC 95% 3.51-3.97 años).

**Tabla 6. Distribución de DAS28**

DAS28 -Actividad de la enfermedad-	% (Frecuencia)	Media (IC 95%)
Remisión (<2.6)	11 (12)	2.17 (1.93-2.41)
Actividad Baja (2.6-3.2)	28 (29)	2.79 (2.7-2.88)
Actividad Moderada (3.2-5.1)	50 (51)	4.11 (3.94-4.25)
Actividad Elevada (> 5.1)	11 (12)	6.0 (5.45-6.55)

**Gráfica 1. Distribución DAS28**



#### 10.4. Marcadores Serológicos

De los 104 pacientes incluidos en el estudio, 86 (83%) contaba con valores de Factor Reumatoide disponibles. El valor promedio de Factor Reumatoide fue 165.12 U/ml (IC 95% 136.34-194 U/ml), siendo sus valores máximo y mínimo, 942.4 U/ml y 7 U/ml respectivamente.

Del total de pacientes, 60 (58%) contaba con valores de anticuerpos Anti-CCP en su expediente. Los anticuerpos Anti-CCP presentaron valores máximo de 1000 U/ml y mínimo de 2.69 U/ml, con un valor promedio de 190.44 U/ml (IC 95% 132.9-248.01 U/ml).

## 10.5. Medicamentos utilizados para el tratamiento de AR

Del total de pacientes evaluados, 97 (93.27%) utilizaban esteroides y 66 (63.46%) utilizaban hidroxicloroquina, al momento del estudio.

Las dosis medias de uso se muestran en la tabla 8.

**Tabla 8. Usuarios y dosis de esteroides e hidroxicloroquina**

	Usuarios %	Dosis Acumulada (IC 95%)
Esteroides	93	13.98 g (9.6-16.44 g)
Hidroxicloroquina	63	313.75 g (231.4-396.14 g)

Las dosis acumuladas de medicamentos fueron 13.98 gramos (IC 95% 9.6-16.44 gramos) para esteroides, con dosis mínima de 0 gramos y máxima de 105.85 gramos; hidroxicloroquina tuvo dosis media acumulada de 313.75 gramos (IC 95% 231.4-396.14 gramos), con dosis mínima de 0 gramos y máxima de 1,898 gramos.

## 10.6. Asociaciones a factores de riesgo

Cuando se compararon las características demográficas, marcadores de actividad y uso de medicamentos, a la presencia de manifestaciones oftalmológicas, se aplicó la prueba de Z, para comparar las medias de las variables a estudio a cada uno de los grupos.

### 10.6.1. Manifestaciones Inflamatorias

**Tabla 9. Manifestaciones inflamatorias en relación a factores de riesgo**

Característica	Con Manifestaciones Inflamatorias	Sin Manifestaciones Inflamatorias	Valor de P
Edad	52.37 (11.44)	48.34 (14.87)	0.17
DAS28	3.86 (0.95)	3.73 (1.22)	0.36
VSE	44(21.9)	36.91 (19.35)	0.18
FR	107.85 (89.95)	169.4 (137.77)	0.19
Anti-CCP	114.31 (112.89)	197.36 (229.65)	0.08

Se aplicó la prueba de Z para comparar las medias de las variables a estudio, para cada uno de los grupos, con y sin manifestaciones inflamatorias.

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la velocidad de eritrosedimentación y la presencia de manifestaciones inflamatorias (escleritis, epiescleritis, uveítis), con un valor crítico de  $z$  1.96 y valor calculado de 0.93 (P 0.18).

Con un valor crítico de  $z$  1.96 y un valor calculado de 0.36, no se encontró asociación entre el valor de DAS28 y la presencia o no de manifestaciones inflamatorias (P 0.36).

No se encontró asociación estadísticamente significativa, entre los títulos de factor reumatoide y la presencia de manifestaciones inflamatorias, con un valor crítico de 1.96 y un valor de  $z$  calculado de -0.87 (P 0.19).

No se encontró asociación estadísticamente significativa, entre los títulos de anticuerpos Anti-CCP y la presencia de manifestaciones inflamatorias, con un valor crítico de 1.96 y un valor calculado de  $z$  de -1.4 (P 0.08).

No se encontró asociación entre mayor edad de las pacientes con manifestaciones inflamatorias y aquellos sin las mismas, con un valor crítico de 1.96 y un valor calculado de  $z$  de 0.96 (P 0.17).

### 10.6.2. Síndrome Seco

**Tabla 10. Síndrome Seco en relación a factores de riesgo**

Característica	Con Síndrome Seco	Sin Síndrome Seco	Valor de P
Edad	50.26 (12.49)	45.78 (17.39)	0.08
DAS28	3.74 (1.15)	3.74 (1.29)	0.49
VSE	38.37 (19.68)	35.22 (19.01)	0.21
FR	186.66 (153.49)	121.92 (80.05)	0.005
Anti-CCP	191.68 (252.33)	189.45 (185.84)	0.48

Se aplicó la prueba de Z para comparar las medias de las variables a estudio, para cada uno de los grupos, con y sin síndrome seco.

No se encontró asociación entre los valores de velocidad de eritrosedimentación y la presencia de síndrome seco, en los pacientes que participaron en el estudio, con un valor crítico de 1.96, y un valor calculado de z de 0.81 (P 0.21).

No se encontró asociación entre la presencia de síndrome seco y los valores de DAS28, con un valor crítico de 1.96, y un valor calculado de z de -0.02 (P 0.49).

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre los valores de factor reumatoide y la presencia de ojo seco, con un valor crítico de 1.96, y un valor calculado de z de 2.57 (P 0.005).

***Con título corte de 150 U/ml, se encontró un riesgo 4.95 veces mayor de padecer síndrome de ojo seco, respecto a los pacientes con títulos menores a éste.***

Con valor crítico 1.96 y valor calculado de z de 0.04, se acepta la hipótesis; que no existe diferencia entre los grupos con síndrome seco y anticuerpos Anti-CCP positivos (P 0.48).

No se encontró asociación estadísticamente significativa, entre mayor edad y la presencia de síndrome seco con valor crítico 1.96, y valor calculado de z de 1.42 (P 0.08)

### **10.6.3. Medicamentos**

#### **10.6.3.1. Esteroides**

##### **10.6.3.1.1. Glaucoma**

No se encontró asociación entre la presencia de glaucoma y la dosis acumulada de esteroides, con un valor crítico de 1.96, y un valor calculado de z de 0.79 (P 0.21)

##### **10.6.3.1.2. Catarata Subcapsular Posterior**

Se encontró asociación entre la presencia de catarata subcapsular posterior y la dosis acumulada de esteroides, con un valor crítico de 1.96, y un valor calculado de z de -2.6 (P <0.01).



## 11. Discusión de Resultados

La distribución de género encontrada en el presente estudio, coincide con distribuciones descritas alrededor del mundo. Tobón et al, reporta en su revisión sobre ambiente y geo-epidemiología de la Artritis Reumatoide, una relación 3:1, mientras que Vignesh y Srinivasan reportan en su estudio, predominancia femenina con 77%, de los 196 pacientes evaluados. La revisión de Choudhary et al, sugiere asimismo, una relación a nivel mundial de 3:1. (3, 31, 32)

Piper et al, reportó en su estudio de 73 pacientes, un tiempo de evolución promedio de 14.74 años (DS 10.27 años) reportando además, edades similares a las encontradas; 58.89 años (DS 11.73 años) (5).

Tobón et al, establece la relación entre el consumo de tabaco y el inicio en mayor progresión de la enfermedad. (3)

El estudio realizado por Vignesh y Srinivasan reportó 39% de pacientes con manifestaciones oftalmológicas, mientras que el estudio de Piper et al, reporta alrededor de 70% de sus pacientes con las mismas. (5, 31)

El estudio de Piper et al, reportó que 70.7% de los pacientes incluidos, presentaron tests de Schirmer anormales, asumiendo dichos resultados como ojo seco. La revisión de Artifoni et al, reporta los resultados de un estudio con una frecuencia de síndrome seco en pacientes con AR de forma subjetiva; 28% (45% de estos pacientes con signos objetivos de ojo seco) y otro estudio de 636 pacientes, con 37% de pacientes con sintomatología de ojo seco y 29% de flujo lagrimal bajo. (5, 32).

El estudio de Vignesh y Srinivasan, reporta 4% de sus pacientes con enfermedades inflamatorias (3% epiescleritis y 1% escleritis), mientras que Artifoni et al, reportan en su revisión, una prevalencia de 0.17-3.7% para epiescleritis, 0.2% para escleritis. (31, 32) Piper et al, reportó elevación de la presión intraocular en 6.7% de sus pacientes y 18.7% de pacientes con cataratas –sin describir el tipo de las mismas-. Al igual que el estudio de Piper et al, en el presente estudio no se evidenció presencia de retinopatía por hidroxycloquina. (5)

Piper et al, reporta en su estudio 48% de pacientes con uso de esteroides y 33.8% con hidroxycloquina. (5) La amplia diferencia en el uso de los 2 medicamentos estudiados puede deberse, tanto al poder adquisitivo de la población del presente estudio, como al acceso en general del país a medicamentos más sofisticados – fuera de estudios muy específicos-.

La revisión realizada por Artifoni et al, menciona un estudio retrospectivo que evaluó el valor pronóstico de la presencia de FR en 70 pacientes con escleritis. En ellos, 53% con FR positivo desarrolló Artritis Reumatoide; en 8 de los 10 pacientes con FR positivo, ésta fue diagnosticada durante el siguiente año a la evaluación inicial.

El estudio de Vignesh y Srinivasan describe 22.96% de pacientes con Anti-CCP positivo y manifestaciones oftalmológicas, 15.82% con Anti-CCP positivo sin manifestaciones oftalmológicas; 16.33 con Anti-CCP normal y manifestaciones oftalmológicas y 44.9% con Anti-CCP normal sin manifestaciones oftalmológicas y reportó, con dichos datos, fuerte evidencia ( $P < 0.0001$ ) de asociación entre la aparición de manifestaciones oftalmológicas –en general- y los títulos de anticuerpos Anti-CCP. (31)

## 12. Conclusiones

- Las manifestaciones oftalmológicas relacionadas con la enfermedad fueron: síndrome seco, manifestaciones inflamatorias (escleritis, epiescleritis, uveítis) y las secundarias al tratamiento: glaucoma y catarata subcapsular posterior.
- Se encontró asociación entre los títulos de factor reumatoide y la presencia de síndrome seco.
- Se encontró asociación entre las dosis acumuladas de esteroides y catarata subcapsular posterior, no así en glaucoma.

### **13. Recomendaciones**

- Los pacientes con Artritis Reumatoide deben ser seguidos de cerca, dado el grado de involucramiento ocular que, con la evidencia, tanto del presente, como de estudios internaciones, resulta alarmante.
- Establecer un plan de seguimiento oftalmológico para los pacientes diagnosticados con Artritis Reumatoide, de manera que pueda establecerse una evaluación basal, con evaluaciones subsecuentes periódicas que permitan identificar de forma oportuna las manifestaciones oftalmológicas, consecuencia de la enfermedad inflamatoria o su tratamiento inmunosupresor.
- Caracterizar de forma global la población con AR que asiste al Hospital Roosevelt, con relación a otras co-morbilidades que pudieran simultáneamente afectar la visión de los pacientes.

## 14. Referencias Bibliográficas

1. Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis classification criteria. *Arthritis & Rheumatism*. 2010; 62: 2569-2581
2. Madgula I, Jones C. Ocular Manifestations of Rheumatoid Arthritis. National Rheumatoid Arthritis Society, 2010  
Disponível em: [nras.co.uk](http://nras.co.uk)  
Fecha de Acceso: 26/03/2013
3. Tobón G, Youniou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid Arthritis. *Journal of autoimmunity*. 2010; (35): 10-14
4. Guimarães R, Faraco R, Larocca T. Prevalência de manifestações oculares em 198 pacientes com artrite reumatóide: um estudo retrospectivo. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2008; 71(3):365-369
5. Piper H, Douglas K, Treharne G, et al. Prevalence and predictors of ocular manifestations of RA: is there a need for routine screening? *Musculoskeletal care*. 2007; 5(2): 102-117
6. Eser F, Garip Y, Bodur H. Extraarticular manifestations in Turkish patients with rheumatoid arthritis; impacto od EAMs on the health-related quality of life in terms of disease activity, functional status, severity of pain and social and emotional functioning. *Rheumatology International*. 2012; (32):1521-1525
7. Zautra A, Smith B. Depression and reactivity to stress in older women with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Psychosomatic Medicine*. 2001; 63 (4): 687-696
8. McInnes I, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 2011; (365):23
9. Marra C, Woolcott J, Kopec J et al. A comparison of generic, indirect utility measures (the HUI2, HUI3, SF-6D, and the EQ-5D) and disease-specific instruments (the RAQoL an HAQ) in rheumatoid arthritis. *Social Science & Medicine*. 2005; 60(7): 1571-1582
10. Calguneri M, Ureten K, Akif Ozturk. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a University Hospital of 526 patients in Turkey. *Clinical Experimental Rheumatology*. 2006; 24(3): 305-308
11. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *The American Journal of Managed Care*. 2012; 18(13): 295-302
12. USMLE Step 2 CK, Lecture Notes. Kaplan Medical 2008-2009 edition.
13. Longo D, Fauci Am Kasper D, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. United States of America; 18<sup>th</sup> edition; 2012. Vol II.
14. Patel S, Lundy D. Ocular Manifestations of Autoimmune Disease. *American Family Physician*. 2002; 66(6): 991-998
15. Wakefield D, Di Girolamo N, Thurau S, et al. Scleritis: Challenges in Immunopathogenesis and treatment. *Discovery Medicine*. 2013; 16(88): 153-157

16. Javad M, Feizi S. Dry Eye Syndrome. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2011; 6(3): 192-198
17. Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bové A. Primary Sjögren Syndrome: an update on current pharmacotherapy options and future directions. *Expert Opinion Pharmacotherapy*. 2013; 14(3): 279-289
18. Parslow T, Stites D, Terr A, et al. *Inmunología básica y clínica*. Editorial El Manual Moderno. 10ª edición, México, 2002.
19. King A, Azuara-Blanco A, Tuulonen A. Glaucoma. *British Medical Journal*. 2013; 346(f3518)
20. Graue, E. *Oftalmología en la práctica de la medicina general*. México, DF. McGraw Hill; 2ª edición, 2003
21. Mezzano V, Lacobelli S. Anticuerpos Anti-peptido citrulinado cíclico. *Reumatología*. 2007; 23(4): 137-141
22. Karimifar M, Salesi M, Farajzadegan Z. The association of anti-ccp1 antibodies with disease activity score 28 (DAS-28) in rheumatoid arthritis. *Advanced biomedical research*. 2013; 1(2): 1-4
23. Gibofsky A. Comparative effectiveness of current treatments for rheumatoid arthritis. *The American Journal of Managed Care*. 2012; 18(13): 303-314
24. Katzung B, Masters S, Trevor A. *Farmacología básica y clínica*. México, D.F. McGraw Hill; 11ª edición, 2009.
25. González O, Mesa E, González R, et al. Maculopatía por Cloroquina. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2010; 23(2): 444-449
26. Cardarelli W. Implications of Managed Care and Specialty Pharmacy in Rheumatoid Arthritis. *The American Journal of Managed Care*. 2012; 18(13): 315-324
27. Durrani O, Tehrani N, Marr J. Degree, duration and causes of visual loss in uveítis. *British Journal of Ophthalmology*. 2004; 88: 1159-1162
28. National Eye Institute. Uveitis. National Eye Institute & National Institutes of Health.  
Última Revisión: 22/02/2013  
Disponible en: [www.nei.nih.gov](http://www.nei.nih.gov)
29. Foster S, Nguyen Q. Uveitis 2012. The challenges continue... But the future is bright. *American Academy of Ophthalmology*.  
Presentado en Illinois, Chicago 10/11/2012  
Disponible en: [www.aao.org](http://www.aao.org)
30. Guly C, Forrester J. Investigation and Management of Uveitis. *British Medical Journal*. 2010; 341: 821-826
31. Vignesh A, Srinivasan R. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clinical Ophthalmology*. 2015; 9:393-7
32. Choudhary M, Hajj-Ali R, Lowder C. Gender and ocular manifestations of connective tissue diseases and systemic vasculitides. *Journal of Ophthalmology*. 2014; 403042.
33. Artifoni M, Rothschild P, Brèzin A. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2013; 10 (2): 108-16.

# 15. Anexos

UNIVERSIDAD RAFAEL LANDIVAR  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
TESIS DE GRADUACIÓN  
ESTUDIANTE: MARÍA MERCEDES CABRERA CIFUENTES

**INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN  
UNIDAD DE REUMATOLOGÍA  
HOSPITAL ROOSEVELT**

NÚMERO DE FICHA CLÍNICA \_\_\_\_\_ FECHA \_\_\_\_\_

**1. DATOS GENERALES**

SEXO F\_\_\_ M\_\_\_ EDAD\_\_\_\_\_ PROCEDENCIA\_\_\_\_\_

OCUPACIÓN \_\_\_\_\_ TABAQUISMO SI \_\_\_\_\_ ¿CUÁNTOS AÑOS? NO \_\_\_\_\_

FECHA DEL DIAGNÓSTICO DE AR EN UNIDAD / /

**2. ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD**

VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN (VS) \_\_\_\_\_ mm/hr

NÚMERO DE ARTICULACIONES DOLOROSAS \_\_\_\_\_

NÚMERO DE ARTICULACIONES INFLAMADAS \_\_\_\_\_

ESCALA DE DOLOR LEVE \_\_\_\_\_ MODERADO \_\_\_\_\_ SEVERO \_\_\_\_\_

**3. MARCADORES SEROLÓGICOS**

FACTOR REUMATOIDEO \_\_\_\_\_ ANTICUERPOS ANTI-CCP \_\_\_\_\_

**4. TRATAMIENTO**

CORTICOSTEROIDES SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

FECHA DE INICIO \_\_\_\_\_ DOSIS DE INICIO \_\_\_\_\_ DOSIS ACTUAL \_\_\_\_\_

DOSIS RECIBIDA HASTA EL DÍA DE HOY \_\_\_\_\_

HIDROXICLOROQUINA SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

FECHA DE INICIO \_\_\_\_\_ DOSIS DE INICIO \_\_\_\_\_ DOSIS ACTUAL \_\_\_\_\_





DOSIS RECIBIDA HASTA EL DÍA DE HOY

---



Universidad  
Rafael Landívar  
Tradicón Jesuita en Guatemala

UNIVERSIDAD RAFAEL LANDIVAR  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
TESIS DE GRADUACIÓN  
ESTUDIANTE: MARÍA MERCEDES CABRERA CIFUENTES

**INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN  
UNIDAD DE OFTALMOLOGÍA  
HOSPITAL ROOSEVELT**

**AGUDEZA VISUAL**

**OD**

**OI**

Visión Lejana

Visión Lejana PH

**CAMPIMETRÍA**

**OD**

**OI**

Campimetría

**PUPILAS**

**OD**

**OI**

Reflejo Directo

Reflejo Consensual

**POLO ANTERIOR**

**OD**

**OI**

Párpados

Conjuntiva, iris

Cristalino

Cámara Anterior  
(Formada, Colapsada)

Vítreo

**POLO POSTERIOR/FONDO DE OJO**

**OD**

**OI**

Nervio Óptico

Mácula

Excavación

Periferia

**PRUEBA DE SCHIRMER**

**OD**

**OI**

Prueba de Schirmer

cm

Cm

**TENSIÓN INTRAOCULAR (TIO)**

	<b>OD</b>	<b>OI</b>
TIO	mmHg	mmHg