

HOSPITAL CLINICO QUIRURGICO DOCENTE 10 DE OCTUBRE  
Servicio Nacional de Reumatología

## **"Alteraciones Oftalmológicas en el curso de la Artritis Reumatoide y derivadas de su tratamiento"**

Dr. José P. Martínez Larrarte\*, Dr. Gilberto López Cabreja\*\*, Dra. Yusimí Reyes Pineda\*\*\*, Dra. Mirta Sosa Almeida\*\*\*\*, Dr. Raúl Cepero Morales\*\*\*\*\*

- \* Esp. 1er. Grado de Reumatología, Prof. Inst. del ISCM – H
- \*\* Esp. 1er. Grado de Reumatología, Profesor Asistente del ISCM – H
- \*\*\* Residente 3er. Año de Reumatología
- \*\*\*\* Esp. 1er. Grado de Reumatología
- \*\*\*\*\* Esp. 1er. Grado de Reumatología

### **RESUMEN**

Se efectuó un estudio con 64 pacientes adultos enfermos de Artritis Reumatoide a los que se les realizó una investigación oftalmológica que incluyó examen clínico y métodos diagnósticos como Fondo de Ojo, test de Schirmer I y tinción con rosa de Bengala al 1% con el objetivo de diagnosticar cualquier alteración ocular que presentaran y relacionarla con el tiempo de evolución de su enfermedad de base.

Se comprobó la alta frecuencia con que aparecen lesiones oftalmológicas en pacientes afectados de Artritis Reumatoide, siendo la Queratoconjuntivitis Seca la más observada con 11 casos, siguiéndole en frecuencia las lesiones producidas por esteroides con 6 pacientes, y solo se encontró pigmentación retineana en 2 enfermos de los 34 que tomaban habitualmente Cloroquina.

**Palabras Claves:** Artritis Reumatoide, enfermedad sistémica, manifestaciones extraarticulares, lesiones oculares.

### **INTRODUCCION**

La Artritis Reumatoidea (A.R.) es una enfermedad inflamatoria crónica predominantemente articular, de etiología desconocida, cuya evolución es variable y por lo general progresiva. Se caracteriza por afectar con notable simetría tanto a las pequeñas como a las grandes articulaciones y por tener frecuentemente manifestaciones sistémicas (1).

El concepto de enfermedad sistémica se reco-

noce desde 1948, cuando por primera vez se describen las manifestaciones extraarticulares, desde entonces se han definido con precisión detectándose más frecuentemente en pacientes con títulos altos de Factor Reumatoideo (FR) y en relación con la severidad de la afección articular (2).

Una de las estructuras extraarticulares que con mayor frecuencia se lesionan en la A.R. son los órga-

nos de la visión que por su diversidad constituyen uno de los elementos más sobresalientes de las afecciones sistémicas de esta entidad y cuyos mecanismos de producción se atribuyen a la vasculitis, nódulos reumatoideos o la serocitis inducida por los mismos mecanismos que la sinovitis(3).

Históricamente se consideró que la A.R. causaba inflamación en la esclerótica y el tracto uveal anterior compuesto por el iris y el cuerpo ciliar, sin embargo en fecha más reciente se ha evidenciado que la uveitis anterior no es más común que en la población general (4) y las manifestaciones corneales y conjuntivales del síndrome de Sjögren representa el aspecto oftalmológico más común de la AR que aparece entre el 10 – 15 % de estos pacientes (1), los que pueden no ser conscientes de su presencia y la historia debe obtenerse de forma activa ya que las medidas profilácticas son valiosas para evitar secuelas(2).

Otras estructuras que se afectan con frecuencias en el curso de la AR son la episclerótica y la esclerótica.

La episcleritis que se observa en el curso de esta enfermedad es una afección benigna y a menudo bilateral, autolimitada y recurrente que afecta más a los adultos jóvenes y puede aparecer desde los inicios de la enfermedad de base(5).

No sucede así con la escleritis que puede ser grave, con dolor intenso, deterioro de la visión y destrucción tisular incluso con perforación del globo en cuya patogenia se invocan los inmuno complejos depositados a nivel de la esclera que junto con los elementos del complemento, ponen en marcha una cascada de acontecimientos que conducen a la inflamación escleral (6).

Otra afección que no se puede presentar en el curso de la AR el Surco Corneal Marginal (FURROWS) que afecta la periferia de la cornea cuando la enfermedad lleva más de cinco años de evolución, es el resultado del adelgazamiento de la zona de unión corneoescleral generalmente bilateral pero con grado de evolución asimétrico, que en ocasiones puede llegar a perforarse con un trauma mínimo(5).

Menos frecuentes resultan la queratitis que por lo general se asocia a la escleritis y en estos casos será

adyacente a los focos esclerales inflamatorios, la cual puede evolucionar a la queratitis esclerosante que es la complicación más común de la escleritis en el curso de la A.R.(6).

Otras manifestaciones que suelen presentarse en la A.R. son la Nodulosis Reumatoide epibulbar, pupila tónica, parálisis facial periférica con alteraciones de la movilidad palpebral y queratopatía por lagoflmo(5,6)

El Síndrome de Brown dado por la alteración de la función del músculo oblicuo superior debido a la tenosinovitis estenosante de la vaina del tendón, produciendo diplopía vertical se ha descrito en pacientes con múltiples nódulos reumatoideos(5).

Por último tenemos la iatrogenia ocular en el tratamiento de la A.R. que resulta en ocasiones la manifestación más frecuente de este órgano, entre los que tenemos las queratitis alérgicas, hemorragias retinianas y las neuritis ópticas asociado al uso sistemático de los Aines, (7). La dermatitis exfoliativa en los párpados o el depósito de oro a nivel del cristalino por el uso de las Sales de Oro (8,9), glaucoma y cataratas subcapsulares con el tratamiento prolongado de los glucocorticoides y el incremento de la pigmentación de la mácula con un anillo de despigmentación rodeado de otro de hiperpigmentación (imagen denominada en ojo de buey) que compromete la agudeza visual y la visión de los colores con la terapéutica a largo plazo de los antipalúdicos de síntesis (10,11).

Por la importancia que tiene el diagnóstico precoz de las lesiones oftalmológicas en pacientes afectados de A.R. para mejorar su calidad de vida, nos propusimos la realización de este trabajo.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo con 64 pacientes adultos enfermos de Artritis Reumatoidea según criterios del Colegio Americano de Reumatología, provenientes de la consulta externa de un grupo Básico de trabajo del Servicio Nacional de Reumatología durante un período de dos años, para investigar si presentaban alguna lesión en los órganos de la visión producida directamente por la enfermedad de base o derivada de su tratamiento.

Los pacientes fueron divididos en tres grupos

según el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la AR hasta el momento del estudio en: menos de 1 año, de 1 a 5 años y más de 5 años de evolución.

Todos fueron valorados por la consulta de oftalmología con un especialista entrenado en las manifestaciones oftalmológicas de la Artritis Reumatoide, donde se incluyó un interrogatorio exhaustivo respecto a la sintomatología ocular, y se le realizó una exploración oftálmica general que incluyó estudios de los anexos, el segmento anterior, los medios transparentes, reflejo pupilar, movimientos oculares y fondo de ojos (F.O), además la tinción corneo-conjuntival con roza de Bengala al 1 % y el test de Schirmer I, con el objetivo de diagnosticar alguna alteración en este órgano que tuviera o no Sintomatología Clínica

Los datos obtenidos se agruparon en un modelo de recolección confeccionado al efecto y los resultados se presentan en tablas estadísticas para mejor comprensión del trabajo.

## RESULTADOS

Los primeros resultados que obtuvimos fueron que de los 64 pacientes que formaban parte del estudio, se diagnosticó en 26 de ellos alguna manifestación oftalmológica, relacionada con la enfermedad articular o derivada de su tratamiento, llamando la atención que el mayor número correspondía a enfermos asintomáticos desde el punto de vista ocular, del sexo femenino y con más de 5 años de padecer la enfermedad

En la Tabla 1, observamos que no hubo una variación importante en el número de pacientes afectados según el tiempo de evolución de la enfermedad, el grupo más representado era el de los casos que tenían entre 1 – 5 años de diagnosticada la A.R. y solo se diferenciaba por 7 casos del 1er grupo y 4 casos del 2do.

La Tabla 2 nos muestra las alteraciones oculares encontradas en los pacientes estudiados según el sexo y el tiempo de evolución de la A.R.

Como se observa la Queratoconjuntivitis Seca (QS) fue la más frecuente encontrándose en 11 casos, siendo directamente proporcional al tiempo de evolución de la A.R. y con una prevalencia aproximada de 3; 1 en el sexo femenino, llama la atención

Tabla N° 1

Número de pacientes según sexo y tiempo de diagnosticada

| TIEMPO DE DIAGNOSTICADA LA ARTRITIS REUMATOIDE | N° DE PACIENTES SEGUN SEXO |   | TOTAL |
|------------------------------------------------|----------------------------|---|-------|
|                                                | F                          | M |       |
| MENOS DE 1 AÑO                                 | 12                         | 6 | 18    |
| 1 A 5 AÑOS                                     | 16                         | 9 | 25    |
| MAS DE 5 AÑOS                                  | 14                         | 7 | 21    |

Tabla N° 2

Lesión ocular producida por la Artritis Reumatoide según el tiempo de diagnosticada y el sexo

| LESION OCULAR         | - 1 AÑO |   | 1 A 5 AÑOS |   | + 5 AÑOS |   | TOTAL |
|-----------------------|---------|---|------------|---|----------|---|-------|
|                       | F       | M | F          | M | F        | M |       |
| QUERATO CONJUNT. SECA | 1       | 0 | 3          | 1 | 4        | 2 | 11    |
| EPISCLE- RITIS        | 0       | 0 | 1          | 1 | 2        | 1 | 5     |
| ESCLERITIS            | 0       | 0 | 0          | 0 | 2        | 0 | 2     |

que del total de estos enfermos, solamente 5 se quejaban de molestias oculares recogidas al interrogatorio.

En 5 enfermos se diagnosticó una episcleritis simple y en todos resultaba asintomática al interrogatorio, expresándose por un enrojecimiento ocular al cual el paciente no le daba importancia; uno de estos casos estaba asociado a la QS sin que tampoco presentara síntomas clínicos, no se observó ningún caso de episcleritis nodular en este estudio.

Los 2 pacientes que presentaron una escleritis tenían más de 5 años de evolución con la A.R. y eran del sexo femenino; uno de ellos tenía dolor ocular y congestión vascular intensa que fue motivo de seguimiento por el servicio de Oftalmología donde se diagnosticó una Escleritis anterior difusa, el otro caso se trataba de una Escleritis Anterior necrosante sin inflamación en una paciente con 23 años de padecer la A.R. y la cual no se quejaba de molestia ocular alguna, el diagnóstico se realizó en la interconsulta y se definió como una Escleromalasia perforante.

Tabla N° 3

Número de pacientes según sexo y tiempo de utilizar el medicamento

|              | MENOS DE 1 AÑO |   | DE 1 A 5 AÑOS |   | MAS DE 5 AÑOS |   | TOTAL |
|--------------|----------------|---|---------------|---|---------------|---|-------|
|              | F              | M | F             | M | F             | M |       |
| AINES        | 12             | 6 | 16            | 9 | 14            | 7 | 64    |
| CORTICOIDES  | 10             | 5 | 13            | 9 | 12            | 5 | 54    |
| CLOROQUINA   | 7              | 4 | 8             | 4 | 7             | 4 | 34    |
| SALES DE ORO | 3              | 1 | 6             | 3 | 4             | 2 | 19    |
| METOTREXATE  | 2              | 1 | 2             | 2 | 3             | 1 | 11    |

En la Tabla 3 observamos la relación entre el número de pacientes y el sexo según el tiempo que llevaban utilizando cada medicamento.

Los esteroides fueron la principal causa de lesión ocular provocada por medicamentos encontrados en este estudio; observamos 4 pacientes con cataratas subcapsulares y 2 con glaucoma, todos llevaban más de cinco años tomando sistemáticamente al menos 7.5 mg de prednisona diaria (Tabla 4); en ellos no se recogían antecedentes familiares de estas afecciones y tenían entre 27 y 42 años de edad por lo que definimos estas alteraciones originadas por los glucocorticoides.

Treinta y cuatro casos utilizaban la Cloroquina como inductor de remisión de ellos 23 durante más de un año (Tabla 3) a razón de una tableta de 250 mg diaria, en 2 pacientes del sexo femenino con este

medicamento se encontró un aumento de la pigmentación discreto de la mácula detectándolo mediante el fondo de ojo, sin que se reflejara en una dificultad de la agudeza visual hasta ese momento. (Tabla 4)

De 19 pacientes que tenían tratamiento con Sales de Oro parenteral (Tabla 3), en solo uno se encontraron depósitos de oro en el cristalino sin traducción sintomática el cual llevaba más de 10 años con la Crisioterapia por vía intramuscular. (Tabla 4)

Todos nuestros enfermos tomaban algún tipo de AINES desde el inicio de la A.R. Tabla 3: sin embargo no encontramos manifestación oftálmica adversa durante esta investigación. Tampoco encontramos este tipo de efecto secundario en los 11 pacientes que utilizaban el Metotrexate como droga inductor de la remisión. (Tabla 4)

Tabla N° 4

Número de pacientes con alguna lesión derivada de la terapéutica según el tratamiento y sexo

|              | MENOS DE 1 AÑO |   | DE 1 A 5 AÑOS |   | MAS DE 5 AÑOS |   | TOTAL |
|--------------|----------------|---|---------------|---|---------------|---|-------|
|              | F              | M | F             | M | F             | M |       |
| AINES        | 0              | 0 | 0             | 0 | 0             | 0 | 0     |
| CORTICOIDES  | 0              | 0 | 0             | 0 | 4             | 2 | 6     |
| CLOROQUINA   | 0              | 0 | 0             | 0 | 2             | 0 | 2     |
| SALES DE ORO | 0              | 0 | 0             | 0 | 0             | 1 | 1     |
| METOTREXATE  | 0              | 0 | 0             | 0 | 0             | 0 | 0     |

## DISCUSION

Al analizar nuestros resultados encontramos que la queratoconjuntivitis seca (Q.S) fue la afección ocular más frecuente en nuestros pacientes (tabla 2), el test de Schirmer con una sensibilidad del 90 % y valor predictivo negativo del 97 % (12,13) y la tinción con rosa de Bengala que ofrece una alta especificidad para la QS con solo un 3 % de falsos positivos (14), se encontraban positivo en todos nuestros casos con esta manifestación oftálmica; asociamos esta alta incidencia a que la QS forma parte de los criterios del Síndrome de Sjögren Secundario (SSs), (15,16), que a su vez ha sido vinculado clásicamente a la A.R. (SS-AR) con una prevalencia cercana al 40 % según los trabajos de Anaya J. y colaboradores (17) que plantean para su diagnóstico la presencia de los criterios de la A.R. más la QS y/o la xeroftomía. Estos mismos estudios refieren que la QS en el SS-AR es menos exuberante que la observada en el Síndrome de Sjögren primario (SSp) siendo a menudo el diagnóstico subclínico, basado solamente en pruebas objetivas (17); las mismas conclusiones a que llegamos nosotros al detectar que de los 11 casos con QS según las pruebas oftalmológicas, solamente 5 presentaban clínicamente sensación de cuerpo extraño ocular y fotosensibilidad en el momento de su diagnóstico.

La QS en el SSs, es el resultado de la afectación de las glándulas exocrinas producto de la infiltración linfoide y la atrofia asinar de las mismas, el perfeccionamiento de los métodos de detección ha mejorado el conocimiento de esta entidad y ha conducido a su búsqueda sistemática en las enfermedades autoinmunes; las conclusiones obtenidas por el equipo de Alarcón Segovia al estudiar la prevalencia del Síndrome Seco en el Lupus Eritematoso Sistémico (18), en la esclerodermia Sistémica (19) y en la cirrosis biliar primaria (20), quienes han hallado resultados anormales en prácticamente el 100 % de sus pacientes, demuestran que los procesos patogénicos que condicionan la infiltración glandular es uno de los puntos clave de la inmunología actual.

La lesión de la episclera en la A.R. se considera relativamente benigna y prácticamente asintomática, excepto en su forma nodular cuando los ataques son

repetitivos sobre una misma localización pudiendo llegar a lesionar la esclera adyacente (5); en los 5 casos que diagnosticamos la variedad era simple, y uno estaba asociado a la QS sin traducción clínica para el enfermo, pudiendo corroborar su evolución favorable con el uso de la prednisolona local.

No sucede así con la escleritis que siempre resulta una manifestación ocular alarmante pudiendo comprometer el futuro de la visión del ojo afecto (21,22), su presencia en 2 pacientes de nuestro estudio fue motivo para reevaluar el tratamiento de la A.R., introduciendo el Inmuran como droga favorecedora de la remisión; un caso presentó la variedad anterior difusa no necrosante, al cual se le añadieron 60 mg de prednisona diaria obteniendo una respuesta espectacular sobre el dolor ocular y la congestión vascular local; el segundo caso presentaba la variedad anterior necrosante sin inflamación (escleromalacia perforante), resultando más complicado histológicamente y debido, a que la ausencia de manifestaciones clínicas locales no motivaba una preocupación para el paciente; fue planteado por la interconsulta oftalmológica reforzar quirúrgicamente la esclera afectada para evitar la posibilidad de una perforación ocular.

En cuanto a la terapéutica empleada para tratar la A.R., los corticoides orales fueron la principal causa de lesión oftálmica provocada por medicamentos en este estudio (Tabla 4), se presentaron en pacientes con más de 5 años de padecer la enfermedad y tomaban sistemáticamente estas drogas; teniendo como antecedentes los trabajos de Wilskek K. sobre los efectos adversos de los corticosteroides en las enfermedades reumáticas, y tomando en cuenta que los mismos formaban parte de la terapéutica en el 85 % de nuestros casos, pensamos que estas manifestaciones no hayan sido aún más frecuentes debido a los conceptos actuales de su utilización, donde se imbrican las dosis mínimas, horarios, frecuencia y vías de administración con el objetivo de minimizar sus efectos secundarios (23).

Las lesiones oculares provocadas por las drogas favorecedoras de la remisión en este estudio fueron mínimas (Tabla 4) comparada con otros reportes (8,11,24), demostramos que la incidencia de retinopatía provocada por los antipalúdicos es infe-

rior al 5 % cuando se utilizan a dosis menores de 6.5 mg/kg./ día y que a su vez es detectable, mediante el fondo de ojo teniendo un efecto reversible cuando se diagnostica precozmente (25).

El hecho de no encontrar alteraciones oculares asociada a los Aines que resultaron los medicamentos más utilizados por nuestros enfermos, lo asociamos a que estas manifestaciones cuando aparecen son transitorias y reversibles una vez que se suspenda el fármaco responsable o se modifique su dosis, además son muchos más frecuentes sus reacciones secundarias a nivel de la piel o el aparato digestivo obligándolo a retirar cuando su toxicidad es significativa

## BIBLIOGRAFIA

1. -Miranda J.M. Artritis Reumatoide en Reumatología Clínica, Carlos Lavallo Montalvo. México D.F. editorial Limusa 1990:325-52.

2. - Rotes Querol J. Reumatología Clínica. Barcelona: editorial Espaxs; 1989:79-83.

3. - Molina L.J., Molina R.J. Fundamentos de medicina: Reumatología. Bogotá: Editorial Corporación investigaciones biológicas, 1998: 109-14

4. - Decker J.L., Plotz P.H. Enfermedad Reumatoidea extraarticular en McCarty D.J. Artritis y enfermedades conexas. La Habana: Editorial Científico - Técnica, 1986:499-520.

5. - Buil Calvo J.A, Castilla Céspedes M. Manifestaciones oftalmológicas de la artritis reumatoidea en Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide. Barcelona: Editorial Espaxs, 1990: 173-84.

6. - González C, Faures L, Rodríguez R, Gómez J. HLA B27 y las espondilitis seronegativas Rev. Cub. Med; 1997, 36(1): 24-28.

7. - Schumacher H: R. Primer on the Rheumatic diseases, 10ma. Edition. Atlanta: Editorial Arthritis Foundation; 1993: 90-6

8. - Weidle E.G. Lenticular Chrysis in oral chrysoterapy J. Ophthalmol 1987; 103: 240 - 41

9. - Guidelines for the inicial evatuation of the adult patient with acute musculoskeletal symptoms. American Collage of Rheumatology ad hoc. Committee en Clinical guidelines Arthritis Rheum; 1996, 39 (1):1-8

10- Keefe F, Codwell D. Cognitive behavior control of arthritis Pain in advances in Rheumatolog medical clinic of northamerica; 1997 81(1); 227-8

11-Grands S, Greenseid DZ, Leopold I.F Toxic Retinopathies en T. Duanc. Clinic Ophthalmologys. Hagerstown, nd: Harper y Ro 1983 ; 3 (33)2- 6

12- Herrero B.G. manual de enfermedades reumáticas. Barcelona. Editorial Limpregraf; 1992: 11-18.

13- Alvarez G.H., González H.R., Pennini A., González D.E. Prueba de Schirmer y tiempo de de integración de la película de lágrimas en queratoconjuntivitis seca. Rev. Cub. Oftalmol; 1997;10(1-2): 27-31.

14- Sullivan J.H. Párpados y sistema lagrim en Daniel Vanghan D. Oftalmología general 10 m Edición. México D.F. Editorial El manual moderno 1994: 87-106.

15- Dueñas M, gutiérrez P, fuentes Y, Ramoz I Manifestaciones Oftalmologicas de Camara anterior en pacientes con Espondilitis Anquilopoyetica cc diagnostico evolutivo superior a 5 años. Rev. Cul De Reumatología, número de presentación; 1998:4

16- González Lemus J.A., Dueñas Miranc M.C., Blanco de la Portilla M.C. et. Síndrome c Sjögren asociado a la artritis reumatoide. Rev. D lor; 1997, 12(v): 30.

17- Anaya J. Talal N. Sjögren's Syndrome ar connective tissue diseases associated with oth immunologic disorders. Arthritis and allied condition 13 "ed, Philadelphia. Williams y Wilkins 1997; 156-80. 13vba Edición

18-Alarcón Segovia D, Ibañez G, Velázquez Forero F, Hernández Ortiz J, González Y. Sjögren Syndrome in Systemic lupus erythematosus Intern. Med. 1974; 81(5): 577-83.

19- Alarcón Segovia D., Ibañez G., Hernández Ortiz J. Velázquez Forero F., González Jiménez J. Sjögren's Syndrome in progresive Systemic Sclerosis J. Med. 1974; 57: 78-85

20- Alarcón Segovia D., Díaz Jouanen E, Fishbein E., Features of Sjögren's syndrome in primary biliar cirrhosis. Intern. Med 1973; 79:31

21- Martínez Larrarte J.P., Sosa Almeida M., Martínez Otaño T., Molinero Rodríguez

C., Manifestaciones oculares en el curso de artritis reumatoide. *Rev Dolor* 1997; 12(v):22.

22- Jassur A, Rawomen J. Reactive arthritis, Reiter's diseases and psoriatic arthritis. *Clinics in Rheumatic diseases*; 1997, 3:288-98

23- Wilske K, Yoarm D. Rheumatoide Arthritis.

The status and future of condensation Therapy J. *Rheumatol.* 1996;23(44):1-10

24- Furst D.E: Rational use of disease-Modifying antirheumatic drugs. *Drugs* 39, 1990; 19-37.

25- Ferrer L. Nuevas terapias en glaucoma. *Rev. Avances Médicos de Cuba*, 1996, III(8):32-34.