

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Manifestaciones oftalmológicas en las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo: Una revisión de la literatura

MARMOLEJO-BEDOLLA, L.I.¹
ACEVEDO-RODRÍGUEZ, J.E.¹
JEONG, S.H.²

RESUMEN

Las patologías autoinmunes del tejido conectivo pueden tener manifestaciones a nivel sistémico, pero centrándonos en las manifestaciones oftalmológicas, estas pueden ir desde algo relativamente leve y fácil de tratar hasta aquellas que amenazan la visión. En artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, lo más común es la sequedad ocular por disminución en la producción de lágrimas, pero también es común encontrar manifestaciones en otras partes del ojo. En síndrome de Sjögren, el signo distintivo y manifestación glandular primaria es el síndrome de Sicca; sin embargo, esta patología puede afectar múltiples sistemas y tener distintos niveles de afectación sistémica. Por su parte, en la esclerosis sistémica, la vasculopatía obliterante es la característica más importante; no obstante, hay otras manifestaciones oftalmológicas. Y aunque el diagnóstico y manejo de estas patologías requiere la coordinación entre médicos de urgencias, reumatólogos y oftalmólogos, son estos últimos quienes, en ocasiones, pueden ser la primera línea de detección de las patologías autoinmunes por la frecuencia de las manifestaciones oftalmológicas como motivo de consulta y en el contexto oftalmológico, el tratamiento de estas manifestaciones se enfoca en aliviar los síntomas y prevenir complicaciones.

PALABRAS CLAVE: autoinmune, oftalmología, tejido conectivo

ABSTRACT

Connective tissue autoimmune pathologies can have systemic manifestations, but focusing on ophthalmological manifestations, these can range from relatively mild and easily treatable to those that threaten vision. In rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, the most common is dry eye due to decreased tear production, but manifestations in other parts of the eye are also common. In Sjögren's syndrome, the distinctive sign and primary glandular manifestation is Sicca syndrome; however, this pathology can affect multiple systems and have different levels of systemic involvement. In systemic sclerosis, obliterative vasculopathy is the most important characteristic; however, there are other ophthalmological manifestations. Although the diagnosis and management of these pathologies require coordination between emergency physicians, rheumatologists, and ophthalmologists, it is the latter who, at times, can be the first line of detection of autoimmune pathologies due to the frequency of ophthalmological manifestations as a reason for consultation. In the ophthalmological context, the treatment of these manifestations focuses on relieving symptoms and preventing complications.

KEY WORDS: Autoimmune, ophthalmology, connective tissue

¹ Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Campus Guadalajara

CORRESPONDENCIA:
Linda Itzel Marmolejo Bedolla
A01633342@tec.mx

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes son patologías que causan una afectación a nivel sistémico, donde los ojos tampoco son una excepción. El ojo está compuesto por un complejo sistema de diferentes tipos de epitelio recubre la superficie ocular, glándulas lagrimales y accesorias que lo lubrican y las pestañas y párpados que confieren protección el ojo ante agresiones. Todos estos elementos están conectados por diversos sistemas incluyendo el neurológico, endocrinológico y el vascular, las cuales se ven frecuentemente afectadas en las enfermedades reumatológicas. (1) Se han identificado varios mecanismos a partir de los cuales las enfermedades reumatológicas cursan además con afectación a nivel ocular. Los trastornos autoinmunes suelen acompañarse de afectación vascular produciendo una vasculitis de diferentes grados de intensidad. El estado proinflamatorio crónico característico de las enfermedades reumatológicas predispone a la disfunción y destrucción de glándulas que lubrican la superficie ocular, aumentando el riesgo de producción de lesiones por fricción. (2,3)

En este artículo se expone acerca de las enfermedades autoinmunes más frecuentes en la actualidad además de su asociación a manifestaciones secundarias a la afectación oftalmológica. Se pretende realizar una presentación de la literatura con enfoque hacia el proceso fisiopatológico de las enfermedades reumatológicas con la finalidad de dar explicación a las manifestaciones articulares, extraarticulares y oftalmológicas con las que llegan a cursar los pacientes con este tipo de patologías. Lo anterior con la finalidad de concientizar a la comunidad médica acerca de las repercusiones en la calidad de vida que puede llegar a generarse secundario a la afectación oftalmológica de manera crónica, para la cual es necesaria una atención integradora desde las etapas iniciales del manejo y así prevenir las posibles complicaciones.

ARTRITIS REUMATOIDE (AR)

La AR es una enfermedad autoinmune crónica y degenerativa que cursa con una afectación a nivel sistémico. Se caracteriza por una poliartritis simétrica

periférica que se acompaña de una amplia gama de manifestaciones extraarticulares. Como muchas patologías reumatológicas es más frecuente en mujeres (riesgo 2 a 3 veces mayor), con una edad media de presentación entre los 40 y 50 años. (4,5) La prevalencia estimada de la enfermedad en Latinoamérica se encuentra entre 0.2 a 0.5%; y en México, se calcula una frecuencia del 1.6%. (6,7)

Fisiopatología

La heredabilidad de la AR es aproximadamente del 60% y es más frecuente en pacientes con anticuerpos contra péptidos citrulinados positivos (Anti-CCP). Jang et al. sugieren una concordancia del 12 al 15% de la enfermedad en gemelos idénticos, por lo que es importante considerar también los factores ambientales para el desarrollo de esta patología. Otro factor genético a destacar son los antígenos leucocitarios humanos (HLA) DR1 y DR4. HLA-DR1 toma relevancia en la hipótesis del "epítipo compartido" del desarrollo de AR, ya que esta codifica proteínas que son reconocidas por los anticuerpos anti-CCP. (8,9)

Manifestaciones clínicas

La afectación articular de la AR suele iniciar de forma asimétrica y oligoarticular, la cual va progresando hasta volverse simétrica y poliarticular. El dolor predomina en la mañana y mejora en el transcurso de una hora y con la actividad física a lo largo del día. Las articulaciones más afectadas en AR son las muñecas, articulaciones metacarpofalángicas, metatarsofalángicas e interfalángicas proximales. El dolor articular puede acompañarse de sinovitis, que son típicamente suaves secundarios al edema. La afectación del esqueleto axial es poco común, aunque en casos de enfermedad severa y crónica puede llegar a afectarse, sobre todo la columna cervical. (4, 10)

La afectación cardiovascular es la principal causa de muerte en pacientes con AR, ya que el estado proinflamatorio crónico característico de AR predispone a la aterosclerosis de desarrollo temprano. La presentación más común de afectación cardíaca en AR suele ser la enfermedad cardíaca isquémica y falla cardíaca congestiva. La segunda causa de mortalidad en

AR es la afectación pulmonar, afectando hasta el 30 al 40% de los pacientes. La enfermedad pulmonar intersticial es el cuadro más común y grave y suele asociarse a los nódulos reumatoideos. En cuanto al sistema gastrointestinal, la afectación hepática es la presentación más frecuente, en forma de alteración de la función hepática, hemorragia intrahepática, hepatoesplenomegalia y cirrosis.

El diagnóstico de afectación del sistema nervioso suele retrasarse ya que son fácilmente confundidos con el dolor secundario a la artritis. La mielopatía cervical por subluxación de la articulación atlantoaxial suele ser el hallazgo más frecuente. En cuanto al nivel renal, las repercusiones más frecuentes son secundarios a los fármacos que forman parte del esquema de tratamiento de la AR, principalmente relacionados a la nefropatía por uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y metotrexato.

La severidad de la enfermedad no parece tener relación directa con el desarrollo de neoplasias, pero el uso crónico de inmunosupresores como parte del tratamiento predispone a estos pacientes a presentar linfomas y cáncer pulmonar. (11, 12)

Artritis reumatoide desde la perspectiva de la oftalmología

Desde el punto de vista oftalmológico, las manifestaciones de AR pueden ir desde algo relativamente leve y fácil de tratar hasta aquellas que amenazan la visión; estas complicaciones afectan más comúnmente a la parte frontal, área entre la córnea e iris (también conocida como segmento anterior) que a la parte posterior del ojo (segmento posterior). Entre las patologías del segmento anterior se incluye queratoconjuntivitis seca o síndrome del ojo seco, epiescleritis, queratitis ulcerosa periférica (QUP) y escleritis anterior. Entre las patologías del segmento posterior se incluye a la escleritis posterior y rara vez vasculitis retiniana. (1,13)

Queratoconjuntivitis seca (QCS)

La AR puede causar una disminución en la producción de lágrimas, lo que lleva a una superficie conjuntival con deficiencia de lágrimas acuosas, que se manifiesta como QCS o también conocido como síndrome del ojo seco. La QCS es común: los informes en la literatura mencionan entre 11.6% a 50% de los pacientes con AR afectados. (1, 14) Al igual que con la QCS no asociada a AR, los

pacientes se quejan de picazón o sensación de cuerpo extraño en el ojo y pueden describir una visión borrosa, especialmente en actividades de visión cercana como leer o usar una pantalla. (13)

Los mecanismos propuestos para el desarrollo de QCS en pacientes con AR se basan en desequilibrios de mediadores inflamatorios, antiinflamatorios y de citocinas. El diagnóstico generalmente se realiza con una lámpara de hendidura con tinción con fluoresceína y, a veces, con la prueba de Schirmer, que evalúa la cantidad de producción de lágrimas. Las lágrimas artificiales suelen ser eficaces para los síntomas leves, aunque todos los pacientes deben ser remitidos a un oftalmólogo para una evaluación más detallada. (13)

Epiescleritis

Después de la QCS, la segunda manifestación ocular más común de la AR es la epiescleritis, que afecta aproximadamente al 5%. (13, 14) La epiescleritis es la inflamación de los tejidos entre la esclerótica, la parte blanca del ojo, y la conjuntiva, la delgada membrana transparente que se encuentra encima. Existen dos subtipos de epiescleritis: nodular y simple. Los pacientes con epiescleritis nodular tienen ataques prolongados de inflamación que suelen ser más dolorosos que la epiescleritis simple. (14) El diagnóstico de esta patología es principalmente clínico: los pacientes presentan dolor, enrojecimiento y fotofobia. La afección suele ser autolimitada, aunque la recurrencia es común. Muchos pacientes con AR toman esteroides, que también se utilizan comúnmente en el tratamiento de la epiescleritis; se postula que el uso de esteroides sistémicos es algo "profiláctico" contra la epiescleritis. (13)

Escleritis

La escleritis es una inflamación de esclerótica o parte blanca del ojo y afecta aproximadamente al 2% de los pacientes con AR. (14) La escleritis se presenta con vasos inyectados que, a diferencia de la epiescleritis, no blanquearán con fenilefrina. A simple vista, pueden ser visibles nódulos en esclerótica y su adelgazamiento, lo que lleva a una coloración azulada. Esta patología se puede subdividir en anterior y posterior según la afectación anatómica relativa a la inserción de los músculos rectos. (13)

La escleritis anterior puede clasificarse en necrotizante y no necrotizante: los pacientes suelen presentar un ojo

con inyección conjuntival extremadamente doloroso y sensible a la palpación. En casos necrotizantes graves, puede ser visible una pigmentación marrón oscura en la esclerótica, que representa áreas de la coroides subyacente y/o del cuerpo ciliar debido a la pérdida completa del tejido escleral. La escleritis posterior es muy grave y generalmente confiere daño a la retina o al nervio óptico. (13)

El tratamiento depende del tipo y gravedad de la escleritis; generalmente implica agentes antiinflamatorios y/o esteroides: la escleritis anterior leve no necrotizante se puede tratar con AINES, pero la necrotizante casi siempre requiere corticosteroides sistémicos. La inflamación ocular no controlada justifica un aumento del tratamiento sistémico que debe coordinarse con un reumatólogo, generalmente con adición de FARME (metotrexato, micofenolato de mofetilo, azatioprina), si esto no es suficiente para la remisión se puede requerir un agente biológico (anti-TNF). La escleritis posterior se trata de manera similar. (1)

Queratitis ulcerosa periférica (QUP)

Es una inflamación de la córnea periférica. La córnea es una estructura avascular, aunque la periferia recibe apoyo de los lechos capilares cercanos, esta puede ser la razón por la que la córnea periférica es susceptible al ataque inflamatorio. Se presenta como un ojo enrojecido y doloroso asociado con fotofobia y visión borrosa. Es difícil precisar el diagnóstico de QUP sin una lámpara de hendidura, que muestra defectos epiteliales en la córnea periférica y posible adelgazamiento. Si no se trata, puede provocar fusión corneal y eventualmente, perforación de espesor total. El epitelio corneal puede regenerarse, por lo que el tratamiento implica lubricar el ojo, antibióticos tópicos para prevenir infecciones y lentes de contacto de vendaje para promover la reepitelización. Los casos graves pueden justificar una intervención quirúrgica. (13)

Uveítis

Es la inflamación de cualquiera de las capas de la úvea (La úvea es la capa media del ojo que consta del iris, cuerpo ciliar y coroides). Puede presentarse con dolor, disminución de la visión, fotofobia y aumento del lagrimeo. El tratamiento suele incluir esteroides tópicos y agentes midriáticos. Un estudio encontró que la uveítis

es el síntoma de presentación inicial de la AR en aproximadamente 9% de los casos. (13)

Vasculitis retiniana (VR)

Es la inflamación de los vasos retinianos. Los síntomas pueden incluir destellos, miodesopsias ("moscas volantes"), escotomas (manchas oscuras en la visión) o metamorfopsia (líneas rectas parecen onduladas) y aunque estos síntomas no son específicos de VR, generalmente indican una posible patología retiniana. Su diagnóstico requiere examen con dilatación de las pupilas y evaluación de la retina. El tratamiento es esteroides y seguimiento regular con oftalmología para evaluar el daño vascular y progresión de fugas. (13) Zlatanović et al. informaron la presencia de VR en 1-5% de los pacientes; mientras que otros estudios en la literatura la han reportado hasta en 18% de los pacientes con AR sin síntomas. (13, 14)

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

El LES es un trastorno autoinmune complejo caracterizado por una miríada de síntomas que resultan de un sistema inmunológico atacando a sus propios tejidos mediante la producción de autoanticuerpos, formación de complejos inmunes y otros procesos inmunológicos relacionados. (15) Esta enfermedad típicamente sigue un patrón de brotes y remisiones, presentando un desafío considerable en su manejo. (16) Aunque el LES puede afectar a individuos de todos los grupos demográficos, muestra una clara predilección por las mujeres en edad reproductiva, constituyendo la mayoría de los casos. (17, 18) Además, existe una notable variación en su prevalencia e incidencia entre diferentes etnias, con tasas más altas observadas en afroamericanos y afrocaribeños en comparación con individuos de ascendencia caucásica. (19)

Fisiopatología

A pesar de una extensa investigación, la etiología precisa del LES sigue siendo esquiva. Sin embargo, se cree que una combinación de predisposición genética y factores ambientales, incluyendo pero no limitados al género, la edad, las influencias hormonales, los hábitos de fumar, las infecciones y ciertos medicamentos, contribuye a su desarrollo. (20) Estos factores se entrelazan para incitar respuestas inmunitarias

anormales, caracterizadas por la disregulación de la inmunidad innata, la regulación comprometida de las células CD4 y CD8, y la eliminación comprometida de complejos inmunes y células apoptóticas, culminando en una inflamación crónica. (16)

Los pacientes con LES pueden experimentar una amplia gama de síntomas, desde problemas leves en las articulaciones y la piel hasta complicaciones graves que afectan los riñones o el sistema nervioso central. (18) Los síntomas incluyen fatiga, fiebre, pérdida de peso, dolor muscular, artritis, erupciones cutáneas, pérdida de cabello, problemas cardíacos, nefritis lúpica, problemas gastrointestinales y pulmonares, así como complicaciones neuropsiquiátricas y oftálmicas. (21) La aterosclerosis y la enfermedad coronaria son importantes causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES, con alrededor de la mitad desarrollando nefritis lúpica. Además, hasta el 40% puede experimentar problemas gastrointestinales y síntomas neuropsiquiátricos como deterioro cognitivo, delirio y convulsiones. (15) En cuanto a los ojos, pueden presentarse inflamación o infarto en la retina. El manejo de estas complicaciones requiere atención médica cuidadosa para aliviar los síntomas y prevenir problemas adicionales. (22)

LES desde la perspectiva de la oftalmología

Las manifestaciones oculares del LES son comunes y en muchas ocasiones son la presentación inicial de la enfermedad. Casi cualquier parte del ojo y de la vía visual pueden verse afectadas por esta patología. QCS es la manifestación ocular más común pero también puede haber manifestaciones retinianas y neurooftálmicas de la enfermedad. (13)

Trastornos de los párpados

LES puede presentarse con una erupción tipo lupus discoide sobre los párpados con lesiones discretas y elevadas que deben distinguirse de la blefaritis crónica, aunque esta manifestación suele ser muy rara. Esta erupción generalmente desaparecerá con antiinflamatorios sistémicos. (13, 23)

QCS

Es la manifestación ocular más común del LES. Los síntomas pueden incluir irritación, eritema y sensación

de cuerpo extraño. Las formas leves de síndrome de ojo seco pueden tratarse con lágrimas artificiales y en casos más avanzados, colirios tópicos de ciclosporina o lágrimas séricas autólogas. (13)

Enfermedad corneal

Aunque la QCS es la manifestación más común, no es la única corneal; se pueden observar erosiones corneales recurrentes (roturas del epitelio corneal), infiltración corneal periférica, queratitis ulcerosa y endotelitis. Los pacientes presentarán un ojo lloroso y doloroso que empeora al despertar y mejora a lo largo del día. Estos pacientes son tratados con lágrimas artificiales y ungüentos tópicos. (13, 23)

Epiescleritis y escleritis

Estas se observan a menudo en pacientes con LES como escleritis anterior difusa o escleritis anterior nodular. También pueden presentar síntomas de la enfermedad antes de que aparezcan manifestaciones sistémicas. Recordar que la epiescleritis palidece con una gota de fenilefrina y suele ser autolimitada; mientras que la escleritis no desaparece y debe tratarse sistémicamente con corticosteroides o agentes inmunosupresores. (13, 23)

Otras enfermedades del segmento anterior

En LES también se puede encontrar uveítis anterior. (13)

Enfermedad de la retina

Las manifestaciones retinianas se pueden utilizar para el diagnóstico inicial pero también ayudan a controlar el tratamiento, ya que indican que la enfermedad sistémica no está controlada adecuadamente. (13) Cerca del 10% de los pacientes con LES tienen enfermedad retiniana, que puede variar desde retinopatía lúpica asintomática leve hasta enfermedad cegadora grave. (23)

La retinopatía lúpica suele presentarse con miodesopsias, defectos de campo y pérdida de visión. La enfermedad leve se presenta con vasos sanguíneos tortuosos, hemorragias en retina, manchas algodonosas y exudados duros, algunos signos pueden parecer similares a la retinopatía diabética o hipertensiva; en la enfermedad grave, los pacientes pueden sufrir isquemia por oclusión de las arteriolas de la retina, que conduce a

retinopatía proliferativa, lo que puede provocar glaucoma, hemorragia vítrea, tracción en la retina o desprendimiento de retina. Las afecciones de la retina se tratan con inmunosupresión y terapia con láser. (13)

Afectación de nervio óptico y otras neurooftalmológicas

Ocurre en alrededor del 1% de los pacientes con LES. Puede presentarse en forma de neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica y papiledema. Además de la afectación del nervio óptico, la vasculitis del sistema nervioso central que afecta el tronco encefálico puede provocar afectación de los nervios craneales y diplopía. Los trastornos de la motilidad ocular pueden ocurrir hasta en 29% de los pacientes; también pueden ocurrir oftalmoplejía internuclear y nistagmo. La vasculitis posquiasmática de la vía visual puede provocar infartos que pueden provocar hemianopsia homónima. (23)

Efectos secundarios oculares del tratamiento farmacológico del lupus

Los medicamentos utilizados para tratar el lupus suelen tener efectos secundarios oculares: los esteroides causan la formación de cataratas; esteroides tópicos pueden provocar elevaciones de la presión intraocular y glaucoma secundario. La hidroxicloroquina puede causar una maculopatía llamada en "ojo de buey" y atrofia generalizada de la retina y nervio óptico, aunque esta depende tanto de la dosis como de la duración. (1, 13)

SÍNDROME DE SJÖGREN (SS)

El SS es una condición autoinmune prevalente que afecta a alrededor de 4 millones de personas en Estados Unidos. Se presenta como una inflamación persistente y discapacitante impulsada por la producción de autoanticuerpos y la infiltración de linfocitos. Esta inflamación conduce a un daño irreversible en las glándulas exocrinas, lo que resulta en síntomas como ojos y boca secos. (24) El SS afecta principalmente a mujeres, con una relación promedio mujer-hombre de 9:1. Típicamente, se diagnostica durante la quinta década de la vida, con una edad promedio que oscila entre 51,6 ($\pm 13,8$) y 62 (± 13) años. Sin embargo, los síntomas pueden manifestarse años antes de que se realice un diagnóstico oficial. (25)

Fisiopatología

Similar a otras condiciones autoinmunes, la causa del SS permanece desconocida. Se cree ampliamente que ciertos factores ambientales pueden desencadenar el inicio de la enfermedad en individuos susceptibles, lo que lleva a una disfunción del sistema inmunológico y al desarrollo de SS. Específicamente, se piensa que las alteraciones en las defensas inmunes innatas del cuerpo, particularmente involucrando la vía del interferón (IFN), juegan un papel significativo en las etapas tempranas del SS. Tradicionalmente, su patogénesis se ha entendido principalmente como una implicación de los linfocitos B, que producen autoanticuerpos autorreactivos debido a la estimulación de varias citoquinas y células inmunes. (26) Además, el sistema inmunológico adaptativo, caracterizado por la activación persistente de los linfocitos B y la proliferación de células Th1 y Th17, es central para la progresión de la enfermedad. (25)

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica varía ampliamente, desde una sequedad glandular leve hasta una participación sistémica potencialmente mortal, incluido el riesgo de linfoma. Si bien, el SS se caracteriza principalmente por inflamación alrededor de las glándulas exocrinas, sus efectos clínicos pueden extenderse más allá de los problemas glandulares para afectar múltiples órganos. Los síntomas asociados con el SS se dividen en varias categorías: síntomas no específicos como fatiga, fenómeno de Raynaud y dolor articular; síntomas glandulares como boca y ojos secos debido al daño glandular; y síntomas extraglandulares derivados de la inflamación en varios órganos como los pulmones, riñones, hígado y tiroides. Además, el SS puede llevar a condiciones mediadas por complejos inmunes como la vasculitis crioglobulinémica, que puede causar erupción cutánea, problemas renales y daño nervioso. (27)

La consecuencia más grave del síndrome de Sjögren es el desarrollo de linfoma no Hodgkin (LNH), con un riesgo relativo estimado que varía de 4 a 40 veces más alto que el de la población general. Esta complicación ocurre en 5–10% de las personas con SS primario y es la principal causa de mortalidad relacionada con el SS. (28)

Síndrome de Sjogren desde la perspectiva de la oftalmología

El SS tiene una presentación única porque puede afectar múltiples sistemas y tener distintos niveles de afectación sistémica. SSp se puede separar en manifestaciones glandulares, constitucionales y afectación sistémica (13).

Manifestaciones glandulares

El signo distintivo y la manifestación glandular primaria es el síndrome de Sicca. Los componentes más comunes y reconocibles del síndrome de Sicca incluyen disfunción de glándulas lagrimales, salivales y exocrinas, que provoca xeroftalmia, xerostomía y sequedad en faringe, laringe y vagina en las mujeres. 98% de los pacientes experimenta al menos un síntoma de sequedad ocular y bucal, y 89% tienen ambos. La xerostomía puede provocar complicaciones como queratitis angular, candidiasis bucal, caries dental y sialoadenitis. (13, 29) Las manifestaciones oculares se deben a la disfunción de la glándula lagrimal y provocan QCS con los síntomas ya mencionados anteriormente en este documento. Los pacientes pueden experimentar conjuntivitis crónica; además la sequedad de la superficie corneal provocará degradación mecánica del epitelio corneal y una vez que se rompe la barrera epitelial corneal, hay más posibilidades de infección y ulceración. Además, dado que la córnea es fundamental en la refracción, la agudeza visual también disminuirá. Entre las complicaciones tardías se incluyen queratinización, queratólisis corneal estéril y engrosamiento del epitelio corneal. También se ha informado sobre escleritis, uveítis, vasculitis retiniana y neuritis óptica. (13, 30)

Manifestaciones constitucionales

La principal manifestación constitucional es la fatiga, presente hasta en el 70-80% de los pacientes. Otros síntomas son dolor crónico, trastornos del sueño y vigilia y mayor prevalencia de depresión y ansiedad. (13)

Participación sistémica

El SSp varía con respecto a la cantidad de sistemas de órganos involucrados. Hasta 71% de los pacientes tienen manifestaciones extraglandulares. La manifestación sistémica más común es la artralgia y poliartritis en el 50% de los pacientes. (13, 31) Baldini et al, detectaron manifestaciones graves que requirieron fármacos inmunosupresores en el 15% de los pacientes y estuvieron representadas principalmente por sinovitis

activa (11%), neuropatía sensitivo-motora axonal (2%), neutropenia o linfopenia grave (14%) y púrpura difusa o úlceras relacionadas a vasculitis cutánea (6%). (32)

Herramientas de diagnóstico ocular

Los oftalmólogos suelen ser la primera línea de diagnóstico del SS debido a la sintomatología ocular (síntomas de sequedad, picazón y dolor) que suelen ser las principales quejas de los pacientes; sin embargo, se necesitan más estudios para distinguir entre síndrome de ojo seco y SSp. Se han desarrollado numerosos cuestionarios y pruebas de síntomas para ayudar al diagnóstico, pero hasta el momento no existe un "estándar de oro". El Índice de enfermedades de la superficie ocular es una encuesta de 12 preguntas que mide la gravedad y el impacto del ojo seco en la función visual. La tríada de tinción con fluoresceína, pruebas de tiempo de ruptura de lagrimal y el índice de enfermedad de la superficie ocular es particularmente útil para delimitar la diferencia entre pacientes con ojo seco y aquellos con SSp. La prueba de Schirmer es un método rentable, no invasivo y fácil de realizar para medir la producción de lágrimas acuosas, esta prueba se realiza colocando una pequeña tira de papel de filtro estéril en el $\frac{1}{3}$ lateral del párpado inferior donde el papel absorberá la humedad, después de 5 minutos con los ojos cerrados, se mide la longitud de la porción humedecida del papel en mm: una medición >10 mm se considera normal y una medición <5 mm se considera positivo. (13)

Tratamiento ocular

El principio fundamental es reducir la inflamación y combatir la sequedad de la superficie ocular. Se ha utilizado pilocarpina y cevimelina para mejorar los síntomas de sequedad ocular y bucal debido a su actividad colinérgica y antimuscarínica. Otra opción se encuentra en los sustitutos de lágrimas, donde los ingredientes más comunes incluyen alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, ácido hialurónico y polioles líquidos. Los colirios con esteroides se usan con frecuencia para una reducción inmediata de la inflamación, pero se deben utilizar con prudencia y a corto plazo por sus efectos secundarios (aumento de presión intraocular, cataratas y disminución de las defensas contra las infecciones). (13, 31)

ESCLEROSIS SISTÉMICA (ES)

La ES es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por fibrosis progresiva de la piel y órganos internos de etiología desconocida.

Fisiopatología

La ES es el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales que culmina en una vasculopatía secundaria a la activación del sistema inmune y su consecuente fibrosis. La disfunción vascular juega el papel principal en el desarrollo de esta patología, la cual se caracteriza por remodelamiento vascular y angiopatía progresiva por lesión vascular local e isquemia que promueve la fibrosis. El proceso inicia con edema en etapas tempranas seguido de infiltración linfocito-histiocítica perivascular con posterior depósito de matriz extracelular denso y fibra de colágeno por miofibroblastos activados. El factor de crecimiento transformante beta parece ser el agente clave de la transición de miofibroblastos hacia fenotipo fibroblástico. (33, 34)

Manifestaciones clínicas

El fenómeno de Raynaud suele ser la presentación más temprana de ES. (35) La piel casi siempre se ve afectada en la ES y es causa importante en el aumento de la morbimortalidad. El engrosamiento de la piel suele presentarse en fases que frecuentemente se solapan: una fase con aumento de la esclerosis con una posterior disminución. La afectación cutánea suele ser más grave tras 12 a 18 meses desde el inicio del engrosamiento. (36) La afectación a nivel gastrointestinal es común, manifestándose como trastornos de la motilidad esofágica, gastroparesia y reflujo gastroesofágico. A nivel renal suele presentarse en forma de esclerodermia renal, siendo ésta una de las causas de muerte en estos pacientes secundarios a emergencia hipertensiva y edema agudo pulmonar. (33)

Esclerosis sistémica desde la perspectiva de la oftalmología

Patología en vasos coroideos

Los estudios histopatológicos han demostrado que los vasos coroideos están gravemente afectados con daño de las células endoteliales, engrosamiento de la

membrana, ausencia de pericitos y depósito de material anormal dentro y alrededor del endotelio. La vasculopatía afecta principalmente a arterias y capilares pequeños, lo que lleva a obliteración de los vasos y a la reducción de la densidad capilar. (2) La vasculopatía obliterante es la característica más importante de la ES; por un lado, es un signo casi constante y además su presencia nos ayuda a realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad. Sin embargo, la implicación de esta vasculopatía a nivel ocular todavía continúa estudiándose. (37) También se ha detectado hipoperfusión coroidea hasta en 77% de los pacientes con ayuda de la angiografía fluoresceínica como resultado de daño vascular subyacente en la capa coroidea. Además, se ha reportado una disminución del grosor coroideo como resultado de un daño crónico de reducción de la perfusión capilar que conduce a la atrofia de la coroides. (2, 37) Ingegnoli y colegas encontraron una disminución del grosor foveal central entre los pacientes con esclerosis sistémica y los controles sanos, aunque no alcanzó significancia estadística. (38)

Otras patologías

El glaucoma de tensión normal se ha relacionado con la observación de hemorragias del lecho ungueal observadas mediante capilaroscopia. También se han descrito focos de atrofia del epitelio pigmentario de la retina en el fondo de ojo hasta en el 50% de los pacientes con ES, probablemente causados por trastornos de la circulación coroidea. (2)

CONCLUSIONES

Aunque son raros, a veces los signos y síntomas oculares son las primeras presentaciones de una enfermedad reumatológica. Una patología ocular puede ser un signo de un brote sistémico. Por eso la importancia de la coordinación entre médicos de urgencias, reumatólogos y oftalmólogos.

La AR se asocia con diversas afecciones oculares, todas con una base inflamatoria o autoinmune subyacente. Y aunque muchas de estas afecciones se presentan de manera similar entre varias enfermedades autoinmunes con ojos rojos dolorosos y disminución de la agudeza visual, es de suma importancia reconocer los síntomas y derivar con un oftalmólogo.

Hablando del LES, puede manifestarse oftalmológicamente de maneras muy diferentes y en ocasiones, los síntomas oculares son signo de una enfermedad sistémica. Es esencial que un oftalmólogo evalúe a los pacientes con LES que se quejan de síntomas oculares para prevenir complicaciones de la enfermedad que amenazan la visión, controlar la eficacia del tratamiento sistémico e identificar cualquier toxicidad inducida por fármacos.

Por su parte, el SS tiene una presentación única por sus manifestaciones glandulares, constitucionales y afectación sistémica. En ES, el amplio espectro de alteraciones vasculares hace que el examen oftalmológico deba centrarse especialmente en descartar la presencia de anomalías vasculares retinianas y sus complicaciones.

En este artículo analizamos las principales manifestaciones oftalmológicas de ciertas enfermedades reumáticas; sin embargo, persisten algunas lagunas del conocimiento en relación con mecanismos específicos, manifestaciones oftalmológicas concretas de dichas patologías, su evolución temporal y la respuesta a los tratamientos, motivo por el cual es de suma importancia mantenerse en constante investigación y actualización en estos temas.

REFERENCIAS

1. Murray PI, Rauz S. The eye and inflammatory rheumatic diseases: The eye and rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Oct;30(5):802-825.
2. Steiner M, Esteban-Ortega M, Muñoz-Fernández S. Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: A review. *Survey of Ophthalmology* 64 (2019); 757-769.
3. Roszkowska AM, Oliverio GW, Aragona E, Inferrera L, Severo AA, Alessandrello F, Spinella R, Postorino EI, Aragona P. Ophthalmologic Manifestations of Primary Sjögren's Syndrome. *Genes (Basel)*. 2021 Mar 4;12(3):365.
4. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA* .2018;320(13):1360–1372.
5. Frazzei G, Musters A, de Vries N, Tas SW, van Vollenhoven RF. Prevention of rheumatoid arthritis: A systematic literature review of preventive strategies in at-risk individuals. *Autoimmun Rev*. 2023 Jan;22(1):103217.
6. Miguel-Lavariaga D, Elizarrarás-Rivas J, Villarreal-Ríos E, Baltiérrez-Hoyos R, Velasco-Tobón U, Vargas-Daza ER, Galicia-Rodríguez L. Perfil epidemiológico de la artritis reumatoide [Epidemiological profile of rheumatoid arthritis]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023 Sep 4;61(5):574-582.
7. Mendoza-Vázquez G, Rocha-Muñoz AD, Guerra-Soto AJ, et al. Artritis reumatoide y dislipidemias. *Residente*. 2013;8(1):12-22.
8. Jang S, Kwon EJ, Lee JJ. Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 14;23(2):905.
9. Conigliaro P, Triggianese P, De Martino E, Fonti GL, Chimenti MS, Sunzini F, Viola A, Canofari C, Perricone R. Challenges in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Autoimmun Rev*. 2019 Jul;18(7):706-713.
10. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 2019 Jan 1;170(1):ITC1-ITC16.
11. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev*. 2021 Apr;20(4):102776.
12. Kłodziński Ł, Wisłowska M. Comorbidities in rheumatic arthritis. *Rheumatology*. 2018;56(4):228-33.
13. Thompson L, Patrianakos T, Garcia T, et al. Autoimmune Disorders and the Eye. *Disease-aMonth*. April 2024;2:47. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2024.101711>
14. Zlatanović G, Veselinović D, Cekić S, Živković M, Đorđević-Jocić J, Zlatanović M. Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency. *Bosnian Journal of basic medical sciences*. 2010; 10 (4): 323-327
15. González Jiménez D, Mejía Bonilla S, Cruz Fallas M. Lupus eritematoso sistémico: enfoque general de la enfermedad. *Rev méd sinerg*. 2021;6(1):e630. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/630>.

16. Narváez J. Lupus eritematoso sistémico 2020. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(11):494-501. doi:10.1016/j.medcli.2020.05.009.
17. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Mar;30(2):144-150. doi: 10.1097/BOR.0000000000000480. PMID: 29251660; PMCID: PMC6026543.
18. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019 Jun 8;393(10188):2344-2358. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30546-X. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31180031.
19. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. 2019 Jan;96:1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.001. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30448290; PMCID: PMC6310637.
20. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet*. 2019 Jun 8;393(10188):2332-2343. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30237-5. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31180030.
21. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33051219.
22. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930.
23. Shoughy SS, Tabbara KF. Review article: Ocular findings in systemic lupus erythematosus. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2016 Apr-Jun;30(2):117-21. doi: 10.1016/j.sjopt.2016.02.001.
24. Akpek EK, Bunya VY, Saldanha IJ. Sjögren's Syndrome: More Than Just Dry Eye. *Cornea*. 2019 May;38(5):658-661. doi: 10.1097/ICO.0000000000001865. PMID: 30681523; PMCID: PMC6482458.
25. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med*. 2022 Feb;22(1):9-25. doi: 10.1007/s10238-021-00728-6. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34100160; PMCID: PMC8863725.
26. Fasano S, Mauro D, Macaluso F, Xiao F, Zhao Y, Lu L, Guggino G, Ciccia F. Pathogenesis of primary Sjögren's syndrome beyond B lymphocytes. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Jul-Aug;38 Suppl 126(4):315-323.
27. Chatzis L, Vlachoyiannopoulos PG, Tzioufas AG, Goules AV. New frontiers in precision medicine for Sjogren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 Feb;17(2):127-141. doi: 10.1080/1744666X.2021.1879641. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33478279.
28. Skarlis C, Raftopoulou S, Mavragani CP. Sjogren's Syndrome: Recent Updates. *J Clin Med*. 2022 Jan 13;11(2):399. doi: 10.3390/jcm11020399. PMID: 35054094; PMCID: PMC8778847.
29. Akpek EK, Bunya VY, Saldanha IJ. Sjögren's Syndrome: More Than Just Dry Eye. *Cornea*. 2019 May ; 38(5): 658-661. doi:10.1097/ICO.0000000000001865.
30. Both T, Dalm V, Martin van Hagen P, Vam Daele P. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *International Journal of Medical Sciences*, 2017; 14(3): 191-200. doi: 10.7150/ijms.17718
31. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, Priori R, et al. Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology Oxford* 2014;53:839844. doi:10.1093/rheumatology/ket427
32. Hughes M, Herrick AL. Systemic sclerosis. *Br J Hosp Med*. 2019;80(9):530-536.
33. Rosendahl AH, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Kaohsiung J Med Sci*. 2022 Mar;38(3):187-195.
34. Volkman ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023 Jan 28;401(10373):304-318.
35. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1685-1699.
36. Zamorano M, Redondo I, González-López, M. Edema macular bilateral en esclerosis sistémica.

Archivos de la Sociedad Española de
Oftalmología 2024; 02, 006

37. Ingegnoli F, Gualtierotti R, Pierro L, et. al.
Choroidal impairment and macular thinning in
patients with systemic sclerosis: the acute study.
Microvasc Res 2015; 97: pp. 31-36.