

Compromiso Ocular en Artritis Reumatoidea

Guillermo Merino B.
Unidad Docente Asociada de Oftalmología
Pontificia Universidad Católica de Chile

El compromiso ocular en artritis reumatoidea (AR) se puede clasificar en los siguientes cuadros clínicos:

1. Queratoconjuntivitis sicca (S. Sjögren secundario), presente en 11%-13% de casos con AR
2. Escleritis y epiescleritis, 1%-6% en AR. Inversamente, 10%-33% de escleritis tienen AR
3. Toxicidad ocular por drogas: cloro e hidroxiclороquina, corticoides, oro
4. Síndrome de Brown (tenosinovitis del tendón del oblicuo superior)
5. Uveítis
6. Vasculitis retinal
7. Neuropatía isquémica

El síndrome de Sjögren describe la condición clínica caracterizada por déficit de lágrimas y boca seca, descrita por Henrik Sjögren en 1933, tiene una prevalencia de 0,4%, y 95% en mujeres. Puede ser primario (sin enfermedad identificable del tejido conectivo) o secundario (siendo la más frecuente AR).

En todos los casos hay una infiltración linfocítica progresiva de glándulas lagrimales y salivales. Los siguientes son los criterios diagnósticos de síndrome de Sjögren propuestos por RI Fox y colaboradores:

1. Queratoconjuntivitis
 - a) Disminución de producción de lágrimas, evaluada por test de Schirmer
 - b) Tinción característica de la superficie ocular con fluoresceína y/o rosa de Bengala
2. Xerostomía
 - a) Sintomática
 - b) Disminución del flujo parotídeo
3. Infiltrado linfocítico en biopsia de glándula salival labial (score de al menos dos células por 4 mm²)

4. Evidencia de laboratorio de enfermedad autoinmune sistémica:

- a) ANA + (título \geq 1:160), o
- b) FR + (título \geq 1:80), o
- c) Anticuerpos SS-A (Ro) o SS-B (La)

El compromiso ocular se evalúa por medio del examen biomicroscópico o con lámpara de hendidura de la córnea y conjuntiva, por medio de tests para cuantificar la producción de lágrimas y, por último, mediante evaluación citológica del epitelio conjuntival.

En el examen que se realiza con el biomicroscopio, los elementos a evaluar incluyen:

- a) Inspección de menisco lagrimal (altura menor a 0,5 mm sugiere ojo seco)
- b) Tinción con fluoresceína: tiñe epitelio que tiene rupturas en sus uniones intercelulares y también tejido conectivo en áreas de epitelio ausente. Habitualmente se presenta en zonas interpalpebral e inferior. Es un test sensible, pero de especificidad moderada
- c) Tinción con rosa de Bengala: teñiría células epiteliales que carecen de cubierta de mucina. Es muy específica, pero poco sensible
- d) *Break-up-time* (BUT): menor o igual a 10 segundos. Indica la tensión superficial existente en la lágrima. Sin embargo, además del déficit de agua, también alteraciones de la mucina o lípidos pueden modificar el BUT, por lo cual es poco específico.

En cuanto a la producción de lágrima, ésta se evalúa por medio del test de Schirmer. Un 70% de los sujetos normales tienen 10 mm o más en 5 minutos, mientras que un 30% pueden tener menos de este valor, por lo cual es un examen que muestra una extraordinaria variabilidad. Cuando es menor de 5 mm indica déficit severo de lágrimas. Test de Schirmer post anestesia (que mide la secreción basal) arroja frecuentemente valores

de 7-9 mm en individuos normales. El reflejo nasal se encuentra disminuido en sujetos con SS (se frota la mucosa nasal con una tórula de algodón. La respuesta normal es una significativa inducción de la secreción de lágrimas).

e) Test de dilución de fluoresceína: ausente después de 20 min de instilación de 5 µl de fluoresceína 1%. En SS frecuentemente se presenta a los 30 min.

Adicionalmente se han evaluado, en estudios de investigación (no disponibles en la práctica clínica), los siguientes tests o procedimientos diagnósticos

- f) Lisozima y lactoferrina en la lágrima: bioensayos que evalúan inhibición de desarrollo de *Micrococcus lysodeikticus* o por kits para lactoferrina.
- g) Osmolaridad de la lágrima: su valor normal se ha definido en $302 \pm 6,3$ mOsm/L. Es un test que tendría un 90% de sensibilidad y un 95% de especificidad.
- h) Citología de impresión conjuntival: los hallazgos incluyen metaplasia escamosa (aumento de la relación citoplasma/núcleo), pérdida de células globosas, acúmulos de mucus, presencia de células inflamatorias.
- i) Raspados conjuntivales: en este caso la tinción con Giemsa arroja similares resultados a los descritos en el punto anterior, además de mostrar células queratinizadas.

Otros elementos diagnósticos incluyen la detección de autoanticuerpos, tanto en SS primario como secundario, entre los que se cuentan:

1. Anticuerpos antinucleares (ANA) positivos en un 63% de los casos
2. Factor reumatoideo (FR), presente en un 73% de los pacientes
3. Anticuerpos anti Ro, con un 67% de casos positivos
4. Anticuerpos anti La positivo en un 47% de casos.

Los síntomas y la frecuencia de ellos en SS se resumen en la Tabla 1:

Los signos oculares descritos incluyen:

- Menisco lagrimal bajo
- Filamentos mucosos en fondos de saco conjuntival
- Hiperemia conjuntival
- Reacción folicular en conjuntiva bulbar
- Film lagrimal viscoso
- Queratopatía puntata (erosiones epiteliales)

- Infiltrados subepiteliales (tipo adenovirus)
- Ulceras corneales estériles
- Sobreinfección bacteriana
- Perforación corneal

Histológicamente, se han descrito diversas alteraciones en la estructura normal de la parótida y de las glándulas salivares accesorias. Los hallazgos más importantes se pueden sintetizar en los siguientes:

- Linfoproliferación, con predominio de linfocitos CD4 y Cél. B (relación CD4/CD8 3,0 en SS vs 0,3 en normales)
- Pérdida de epitelio secretor acinar, retención y proliferación de epitelio ductal y formación de islotes epiteliales
- Estructuras tubuloacinares con morfología alterada.

La terapia en el SS tiene como objetivos: proveer alivio sintomático al paciente, mantener condiciones anatómicas de la superficie ocular lo más cercanas a lo normal y prevenir complicaciones.

Actualmente el tratamiento se basa en los siguientes medicamentos y medidas:

- Uso de lágrimas artificiales: algunas de ellas contienen polímeros que aumentan su disponibilidad o retención en la superficie ocular, a veces incluyen buffers y electrolitos. **Ninguna** como la lágrima natural. La frecuencia de instilación debe ser adaptada a cada paciente. Se debe preferir los colirios libres de preservantes, que habitualmente son el cloruro de benzalkonio o el timerosal, debido a que el uso crónico de éstos produce inflamación conjuntival, agravando el ojo seco.
- Para casos más severos se pueden usar ungüentos de lágrima artificial, cuya principal ventaja es su menor frecuencia de aplicación, pero a su vez su desventaja es la visión borrosa transitoria que ellos producen.
- Los colirios que tienen ácido hialurónico y condroitin sulfato mejoraron la condición ocular en dos trabajos retrospectivos; sin embargo, en estudios prospectivos no se encontró diferencia entre la instilación de éstos versus el uso de suero fisiológico.

DeLuise VP et al. The use of topical Healon Tears in the management of refractory dry-eye syndrome. Ann Ophthalmol 1984; 16:823-824.

Pollack FM et al. The treatment of dry eyes with Na hyaluronate (Healon). Cornea 1982; 1:133-136.

También se han usado vaporizadores que producen un medio ambiente húmedo, tratando de impedir una evaporación rápida de la lágrima. La oclusión de los

puntos lagrimales es un procedimiento eficaz en pacientes con ojo seco severo.

Otras drogas que se han empleado en el manejo ocular del SS incluyen:

Secretagogos: bromexina, sin eficacia demostrada en ningún trabajo. En un estudio, la 3-isobutil-1-metilxantina aumenta la cantidad de lágrimas, disminuye su osmolaridad y la tinción de la superficie ocular con rosa de Bengala; sin embargo, el estudio no especifica si había sujetos con SS.

Gilbard JP et al. Stimulation of tear secretion and treatment of dry-eye disease with 3-isobutil-1-methylxanthine. Arch Ophthalmol 1991; 109:672-6.

Con respecto a la ciclosporina A, se ha comprobado la eficacia del uso oral, suspensión al 1%, y colirios al 0,1 y 0,05%. Estos últimos han aparecido recientemente en el mercado de Estados Unidos, por lo que su llegada a nuestro país debiera concretarse en el futuro cercano.

Los corticoides de administración tópica y sistémica son eficaces, pero su uso permanente está limitado por un significativo riesgo de producir catarata (especialmente la administración sistémica), o glaucoma (especialmente la aplicación tópica).

Dada la baja incidencia de SS en hombres, se han usado andrógenos (testosterona), los que han mostrado eficacia en ensayos humanos no controlados y en modelos animales. El mecanismo de acción sería una menor destrucción de la glándula lagrimal, mediada por reacciones inmunes. No están disponibles para uso clínico masivo.

Los estudios con ácido transretinoico han generado resultados contradictorios, y su uso no se ha masificado en la práctica clínica.

El suero autólogo ha sido muy promovido por algunas autoridades en la materia, basadas en la impresión clínica que avala su utilidad; sin embargo, no existe evaluación científica que valide su eficacia.

En segundo lugar, por su frecuencia, se encuentra el compromiso escleral en pacientes con AR.

La epiescleritis se puede clasificar en una forma simple y otra nodular. En general, su inicio es abrupto, evoluciona con un curso agudo, y sin dolor, excepto las nodulares. El uso de fenilefrina tópica al 5% es muy útil para diferenciar la epiescleritis de escleritis; después de la administración de esta solución el ojo se "blanquea" en los casos de epiescleritis, mientras que en la escleritis permanece un ojo rojo profundo. Por lo común son autolimitadas, requiriendo sólo tratamiento tópico con colirios de AINE. Las formas persistentes o recurrentes requieren terapia tópica más un AINE sistémico. Excepcionalmente pueden requerir manejo inmunosupresor sistémico. La gran mayoría no deja complicaciones oculares, y casi siempre tienen buena evolución.

La escleritis es una inflamación destructiva, grave y dolorosa, de la esclera. En general tiene una aparición abrupta, un curso prolongado, su manejo suele ser difícil, y su pronóstico está muy asociado a la actividad inflamatoria de la enfermedad de base. Existe una forma indolora, que es la llamada escleromalacia perforans, asociada a avanzada enfermedad de base.

Como grupo, las escleritis son más frecuentes en mujeres (1,5 : 1,0). El síntoma cardinal es el dolor, el cual puede ser de muy difícil manejo clínico, pudiendo ser invalidante, impidiendo conciliar el sueño y desahogar actividades normales.

La clasificación de Watson, vigente en nuestros días, distingue las siguientes formas de escleritis:

- Difusa anterior: es la más frecuente (25%-50%) y la menos grave. Un 25% de estos pacientes sufren múltiples crisis y la mitad de ellos progresa a una forma nodular o necrotizante. Deja una esclera azulada, por adelgazamiento de ésta.
- Nodular anterior: la segunda en frecuencia (20%-40%). Es un 50% más frecuente en mujeres. Un 20% progresa a forma necrotizante.
- Necrotizante anterior: la menos común (25%), pero la más grave. Puede ocurrir con inflamación; en ella se observa un cierre precoz de los capilares del plexo epiescleral profundo detectable por angiofluorocelnografía. Produce un dolor intenso, invalidante. Evoluciona produciendo adelgazamiento escleral, con complicaciones oculares frecuentes. Existe otra forma necrotizante sin inflamación, también conocida como escleromalacia perforans, indolora, la que puede producir gran adelgazamiento escleral. Su presencia se asociaría a un peor pronóstico sistémico de la enfermedad.
- Escleritis posterior: se la define como la inflamación posterior a la ora serrata. Tiene una frecuencia aproximada de 12%. Sus síntomas y signos más importantes son el dolor, la disminución de visión, la presencia de ojo rojo y diplopía en posiciones secundarias de la mirada.

La Tabla 2 resume los hallazgos que se pueden encontrar en el fondo de ojo de sujetos con escleritis posterior, y el diagnóstico diferencial de cada uno de estos signos:

La dificultad del manejo clínico de la escleritis, además del dolor, radica en las múltiples complicaciones que puede producir en las distintas estructuras oculares. Cada una de ellas conlleva un riesgo o amenaza de pérdida visual, pudiendo incluso, en casos graves, producir ceguera irreversible.

La Tabla 3 resume en forma sistemática este compromiso:

TABLA 1
EDAD PROMEDIO DE APARICIÓN: 43 AÑOS
(22-70), CON UN INICIO INSIDIOSO O ABRUPTO

Síntomas	Porcentaje
Sensación CE	68
Secreción excesiva	66
Irritación	62
Ojo rojo	62
Fotofobia	58
Visión borrosa	56
Prurito	52
Dolor	52
Incapacidad para llorar	44

Whitcher JP. Clinical diagnosis of the dry eye. *Int Ophthalmol Clin* 1987; 27:7-24.

TABLA 3

1. Córnea	Queratitis estromal
	Queratitis esclerosante
	Queratolisis
	Derretimiento corneal periférico
	Perforación
2. Esclera	Adelgazamiento
	Necrosis
	Estafiloma
	Perforación
3. Uvea	Uveítis
	Granuloma coroideo
4. Cuerpo ciliar	Glaucoma
5. Cristalino	Catarata
6. Retina	DR exudativo
	Edema macular quístico
	Vasculitis
7. Nervio óptico	Atrofia, edema

TABLA 2

Desprendimiento de retina	Oftalmía simpática
DR. exudativo	Neoplasia
	Coriorretinopatía central serosa
	DR regmatógeno
	Enf. Vogt-Koyanagi-Harada
Pliegues retinales	Lesión orbitaria
	Edema de papila
	Hipotonía
	Enf. de Graves
	Membrana neovascular subretinal
DR coroideo anular	Síndrome efusión uveal
	DR regmatógeno
	Melanoma en anillo
Masa en fondo de ojo	Melanoma
	Cáncer metastásico
	Hemangioma coroideo
	Linfoma
	Masa orbitaria

La escleritis en AR es una complicación que se ve en los casos más graves de la enfermedad sistémica. El manejo del compromiso ocular debe orientarse, en primer lugar, a obtener un mejor control de la actividad inflamatoria sistémica de la AR. En esto el papel fundamental lo tiene el reumatólogo tratante del paciente, quien debe ser asesorado para este efecto por un oftalmólogo.

Los casos más leves se tratan con terapia tópica, incluyendo colirios de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y esteroideos. Los casos que no responden adecuadamente a esta terapia local, se los trata con estos mismos medicamentos en forma sistémica.

Las escleritis que se consideran como graves desde el inicio (ejemplo necrotizante anterior), o que han sido refractarias a las terapias mencionadas previamente, deben ser tratadas agresivamente con un esquema de inmunosupresión sistémica. Diversos esquemas han sido propuestos para este fin, pero ninguno de ellos ha probado una eficacia clínica en un cien por ciento de los casos. Los esteroides en dosis altas, la ciclofosfamida oral e intravenosa, la ciclosporina A oral y la azatioprina, entre otros, son las drogas de mayor uso en los casos graves de escleritis. A esta lista se debe agregar la incorporación reciente al arsenal terapéutico de los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa, como el infliximab.

La Tabla 4 es un esquema que pretende ilustrar, de un modo general, los criterios y medicamentos que se

usan actualmente en el manejo de los casos graves de escleritis:

TABLA 4

Etapa de tratamiento	AINE	Corticoides	Citotóxicos
1. Inducción de remisión	Enfermedad leve	PDN oral o metil-PND e.v. para enf. grave	Enf. grave no controlada por PDN solamente
2. Consolidación	Mantener en casos leves	Disminución lenta hasta dosis de mantención (< 15 mg/día)	Mantener
3. Suspensión	Inactiva por 8 semanas, suspender	Suspender en 4-8 sem, luego de tres meses de inactividad	Suspender dp, alcanzar dosis de mantención de PDN con enf. inactiva por 2-3 m
4. Recaída	Reintroducir	Reiniciar PDN oral o e.v.	Reiniciar junto a PDN.