



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “DR. ENRIQUE ORTEGA MOREIRA”  
ESCUELA DE MEDICINA

**TÍTULO: MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS EN PACIENTES CON  
ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS, HOSPITAL LUIS VERNAZA 2016**

TRABAJO DE TITULACIÓN QUE SE PRESENTA COMO REQUISITO  
PREVIO A OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO

---

**AUTOR:** Erik Enrique Villacreses Díaz

**TUTOR:** Dr. Enrique Ortega Maldonado

Samborondón, 1 Junio del 2018

## PÁGINA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

### PÁGINA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Samborondón, 1 de Junio del 2018

Por medio de la presente, comunico que el trabajo de titulación denominado "Manifestaciones Oftalmológicas en pacientes con Enfermedades Reumatológicas, Hospital Luis Vernaza 2016" presentado por el alumno de la Escuela de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Enrique Ortega Moreira" de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, cumple con los requisitos y méritos suficientes para la obtención del título de médico.

Atentamente,

EOM

*Dr. Enrique Ortega M.*  
MIEMBRO CONSEJO RECTOR

---

Dr. Enrique Ortega Maldonado

## **PÁGINA DE DEDICATORIA**

A Dios y a la Virgen, por haberme guiado a través de este largo camino.

A mi mamá, Waylin, por brindarme su apoyo y amor incondicional a lo largo de esta hermosa travesía, esto también es tuyo. Te amo, lo logramos.

A mi papá, Celso, por ser mi profesor y ejemplo a seguir en esta noble profesión que ambos escogimos. Eres mi ídolo!

A mis hermanos y futuros colegas, Valeria y Fito, que esto sirva de ejemplo para ustedes, que los sueños se cumplen a base de esfuerzo y dedicación. Los quiero y admiro mucho. La carrera de Medicina es hermosa, disfrútenla!

A Emilio, Carlos y Belén, mis compañeros durante 6 años (y ahora colegas) de experiencias inolvidables e incontables malas noches, son los mejores amigos que me pudo regalar la Medicina.

## **PÁGINA DE RECONOCIMIENTO**

Al Dr. Enrique Ortega Maldonado, por abrirme las puertas al hermoso mundo de la Oftalmología, la reina de todas las especialidades, y por aceptar ser el guía de este trabajo de titulación.

Al Dr. Mario Moreno Álvarez, Jefe del Departamento de Reumatología del Hospital Luis Vernaza, por su significativa contribución a este trabajo de investigación.

Al Dr. Robin Ríos Arreaga, Jefe del Departamento de Oftalmología del Hospital Luis Vernaza y docente de la cátedra de Oftalmología de la UEES, por sus enseñanzas y por hacer posible este trabajo de titulación.

A la Dra. Sunny Sánchez Giler, Coordinadora Académica, por su infinita paciencia y consejería desde el primer hasta el último año de esta maravillosa carrera.

Al Econ. Elliot Mesías Granja, amigo y hermano de toda la vida, por su colaboración en este trabajo tan importante para mi carrera.

A todo el personal académico y administrativo de la Escuela de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Enrique Ortega Moreira”.

## ÍNDICE GENERAL

PÁGINA DE APROBACIÓN DEL TUTOR .....	i
PÁGINA DE DEDICATORIA.....	ii
PÁGINA DE RECONOCIMIENTO.....	iii
RESUMEN .....	v
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA.....	3
1.1 ANTECEDENTES.....	3
1.2 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA .....	4
1.3 JUSTIFICACIÓN .....	5
1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	6
1.5 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS.....	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	7
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....	27
3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	27
3.3 DESCRIPCIÓN DE INSTRUMENTOS, HERRAMIENTAS Y PROCEDIMIENTOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	39
3.4 ASPECTOS ÉTICOS .....	39
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	40
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	51
ANEXOS .....	53
ANEXO 1. CARTA DE AUTORIZACIÓN.....	53
ANEXO 2. CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TUTOR.....	54
ANEXO 3. REPORTE DE COINCIDENCIA (SAFE ASSIGN).....	55
ANEXO 4. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	56
BIBLIOGRAFÍA.....	58

## RESUMEN

Las enfermedades reumatológicas como la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso sistémico y las espondiloartropatías seronegativas son patologías sistémicas con gran prevalencia a nivel mundial. Las manifestaciones clínicas son muy variables y pueden afectar virtualmente a cualquier órgano, razón por la cual se clasifican en manifestaciones articulares y extra articulares. La manifestación oftalmológica más común en los pacientes con artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico es la queratoconjuntivitis sicca (42% y 25% respectivamente). Solo 3 (14%) de los pacientes con espondiloartropatías seronegativas presentaron cataratas y conjuntivitis como manifestaciones oculares.

**Palabras clave:** Artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, queratoconjuntivitis sicca, escleritis, episcleritis, oftalmología

## ABSTRACT

Rheumatologic diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and seronegative spondyloarthropaties are systemic diseases with great worldwide prevalence. The clinical manifestations are multiple and can affect virtually any organ; this is the reason why they are classified in articular and extra-articular manifestations. The most common ophthalmologic manifestation in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus is keratoconjunctivitis sicca (42% and 25% respectively). Only 3 (14%) of the patients with seronegative spondyloarthropaties presented with cataracts and conjunctivitis as ocular manifestations.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, keratoconjunctivitis sicca, scleritis, episcleritis, ophthalmology

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumatológicas han existido desde el inicio de los tiempos, sin embargo, Hipócrates fue el primero en reconocer las mismas en el siglo IV A.C., dieciocho de sus tratados hacen referencia a enfermedades de las articulaciones. Luego, aproximadamente en el siglo I D.C. aparece el término “reuma” para hacer referencia o indicar el dolor en las distintas articulaciones del cuerpo humano (1).

Existen múltiples patologías que son encasilladas dentro de la reumatología, entre las cuales destacan: la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso sistémico, las espondiloartropatías seronegativas, las vasculitis, la osteoartritis, etc. Estas enfermedades generalmente son sistémicas y afectan varios órganos a la vez, razón por la cual el costo del tratamiento de las mismas es elevado. En los Estados Unidos, 1 de cada 4 pacientes beneficiarios de Medicare, con diagnóstico de artritis reumatoidea reciben tratamiento con agentes biológicos. El rubro para cubrir esta medicación en el año 2009, excedió el billón de dólares (2).

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico y espondiloartropatías seronegativas son clasificadas en articulares y extra articulares. Las manifestaciones extra articulares incluye a las oftalmológicas, que a su vez pueden ser divididas en las que afectan la cámara anterior y cámara posterior. Los pacientes con artritis reumatoidea pueden presentar keratoconjuntivitis sicca, episcleritis, queratitis, escleritis, cataratas (3). Por su parte, en los pacientes con lupus eritematoso sistémico las manifestaciones son similares a la de los pacientes con artritis reumatoidea, sin embargo, también puede afectar la cámara posterior en casos como la retinopatía o coroidopatía lúpica (4). Los

pacientes con espondiloartropatías seronegativas generalmente presentan lesiones tipo uveítis anterior o posterior, conjuntivitis, escleritis y queratitis (5).



## **CAPÍTULO I: EL PROBLEMA**

### **1.1 ANTECEDENTES**

La artritis reumatoidea es una patología sistémica que posee múltiples manifestaciones extra articulares. Se han realizado múltiples estudios a nivel internacional que demuestran la prevalencia de las manifestaciones oftalmológicas en pacientes con artritis reumatoidea. Un estudio realizado en el año 2000, demostró que de 134 pacientes con artritis reumatoidea 37 pacientes tuvieron epiescleritis y 97 escleritis (6). Otro estudio realizado en pacientes con artritis reumatoidea en el año 2015, dio como resultado que la manifestación oftalmológica más común es la queratoconjuntivitis sicca, seguido de la epiescleritis y la escleritis (3).

El lupus eritematoso sistémico también se caracteriza por presentar manifestaciones oculares además de las alteraciones musculoesqueléticas. En el año 2006, un estudio reveló que el lupus eritematoso sistémico puede afectar virtualmente cualquier estructura del ojo e incluso los párpados. La manifestación oftalmológica más común fue la queratoconjuntivitis sicca, aunque también hubo casos de epiescleritis, escleritis, uveítis y retinitis (7). Otro estudio del año 2015 también arrojó que la queratoconjuntivitis sicca es bastante común y que se presenta hasta en un tercio de los pacientes con esta patología. La retinopatía lúpica también es evidenciable al momento de realizar un fondo de ojo donde se pueden observar pequeñas hemorragias y lesiones algodinosas (4).

Los pacientes con artropatías seronegativas, sea esta espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva o artritis enteropática también pueden presentar compromiso ocular. En el 2007 se realizó un estudio que determinó que la manifestación oftalmológica más común en pacientes con espondiloartropatías es la uveítis especialmente en aquellos pacientes que

son HLA-B27 positivos (5). Esto fue ratificado por otro estudio realizado en el año 2014, donde la uveítis anterior ocurrió hasta en el 40% de los pacientes con espondiloartropatías seronegativas (8).

## **1.2 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA**

Las enfermedades reumatológicas son aquellas que afectan el aparato locomotor y las enfermedades del tejido conectivo. La Artritis Reumatoidea afecta aproximadamente al 1% de la población mundial, sin embargo, existen variaciones entre diferentes regiones del mundo. En Europa, existe una diferencia entre la prevalencia de los países nórdicos (5.0 por cada 1000) mientras que en el Sur de Europa es menor (3.3 por cada 1000). En los países en vías de desarrollo la prevalencia es similar (3.5 por cada 1000), sin embargo en América del Norte encontramos la mayor prevalencia (10.7 por cada 1000) (9). La tasa de prevalencia del Lupus Eritematoso Sistémico en América del Norte, América del Sur y Europa oscila entre 20 a 70 por cada 100.000 habitantes. Esta tasa de prevalencia se ve duplicada e incluso triplicada en pacientes que sean de ascendencia africana o hispánica, en comparación a aquellos pacientes de raza blanca o caucásica (10). Las Espondiloartropatías comprenden a un grupo de patologías (Espondilitis Anquilosante, Artritis Psoriásica, Artritis Enteropática, Artritis Reactiva) cuya prevalencia es bastante variable, en Estados Unidos va desde 0.9% hasta 1.4%, mientras que en Asia la prevalencia es menor (0.49 - 0.93%) (11).

Las patologías mencionadas anteriormente se caracterizan por ser sistémicas y poseen una gran cantidad de manifestaciones que pueden ser divididas en: articulares y extra articulares. Entre las manifestaciones extra articulares destacan las manifestaciones oftalmológicas. Aproximadamente el

20% de los pacientes con Artritis Reumatoidea tienen afectación ocular (keratoconjuntivitis sicca, episcleritis, escleritis) (3), 25% de los pacientes con Espondilitis Anquilosante y hasta el 10% de los pacientes con Artritis Psoriásica sufren de uveitis (iritis, iridociclitis) que pueden llevar a complicaciones como sinequias (8) y un 8 a 10% de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico sufren de inflamación e infarto de la arteria retinal o uveitis (12).

### **1.3 JUSTIFICACIÓN**

El estudio de las enfermedades reumatológicas es importante porque son un motivo frecuente de consulta, son una causa importante de morbilidad, tienen un impacto sobre la calidad de vida del paciente y los costos de atención médica son elevados. Un diagnóstico temprano tanto de las enfermedades reumatológicas como la identificación de las manifestaciones oftalmológicas que éstas producen es necesario para proporcionar un tratamiento adecuado. De esta forma, se reduce el número de complicaciones asociadas, siendo la más importante de ellas la ceguera.

En el Ecuador, no existen estudios publicados que sirvan de guía para determinar la prevalencia de las manifestaciones oftalmológicas en pacientes con artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico y espondiloartropatías seronegativas.

## **1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **Objetivo general**

Determinar la frecuencia de manifestaciones oftalmológicas en pacientes con enfermedades reumatológicas del Hospital Luis Vernaza, año 2016.

### **Objetivos específicos**

- Establecer las principales manifestaciones oftalmológicas en pacientes con Artritis Reumatoidea, Lupus Eritematoso Sistémico y Artropatías Seronegativas del Hospital Luis Vernaza, 2016.
- Determinar las principales características clínicas articulares y epidemiológicas en pacientes del estudio.
- Establecer la relación entre la clínica, epidemiología y manifestaciones oftalmológicas con la presencia de enfermedades reumatológicas en pacientes del estudio.

## **1.5 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS**

- Los pacientes con enfermedades reumáticas del HLV presentan manifestaciones oftalmológicas en un 20%.
- La manifestación oftalmológica más frecuente en pacientes con AR es la queratoconjuntivitis sicca.
- La manifestación oftalmológica más frecuentes en pacientes con SLE es la queratoconjuntivitis sicca.
- La manifestación oftalmológica más frecuentes en pacientes con SpA es la uveítis.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **Artritis Reumatoidea**

La artritis reumatoidea (AR) es una patología autoinmune, sistémica y crónica que se caracteriza por la inflamación y proliferación sinovial, daño progresivo de las articulaciones y acompañado de manifestaciones extra articulares (13).

### **Epidemiología**

Esta patología afecta aproximadamente al 1% de la población a nivel mundial y su incidencia es de 30.000 a 100.000 casos por año. Sin embargo, existen variaciones entre diferentes regiones del mundo. En Europa, existe una diferencia entre la prevalencia de los países nórdicos (5.0 por cada 1000) mientras que en el Sur de Europa es menor (3.3 por cada 1000). En los países en vías de desarrollo la prevalencia es similar (3.5 por cada 1000), sin embargo en América del Norte encontramos la mayor prevalencia (10.7 por cada 1000) (9).

### **Etiología**

La etiología de la artritis reumatoidea es desconocida, sin embargo, existen diversas teorías que la dan como una enfermedad de origen multifactorial en la cual factores ambientales actúan sobre un individuo con predisposición genética, desencadenando la patología (13). El factor genético más relacionado con la aparición de la artritis reumatoidea es el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), específicamente el antígeno leucocitario humano (HLA)-DRB1, que también es conocido como el epítipo compartido (14). La presencia de este epítipo compartido también juega un

rol en la aparición de anticuerpos como el anticuerpo anti-proteínas citrulinadas (ACPA), ya que estos se desarrollan preferencialmente en pacientes que poseen uno o dos alelos del epítipo compartido (15). También existen genes que no pertenecen al MHC que están relacionados con la artritis reumatoidea. Estos incluyen a la proteína tirosina fosfatasa 22 (PTPN22), que regula la activación de los linfocitos; proteína 4 asociada al linfocito-T citotóxico (CTLA-4), que disminuye la activación de los linfocitos T; y STAT4, una molécula que codifica un factor de transcripción involucrado en la diferenciación de los linfocitos T colaboradores tipo 1, previo a una estimulación por la interleucina (IL-12/IL-23) (13).

En cuanto a los factores ambientales, fumar es el factor de riesgo más importante en el desarrollo de la artritis reumatoidea, en aquellos pacientes que poseen el epítipo compartido. La formación de ACPAs inicia mediante el proceso de citrulinación, en el cual la enzima peptidil arginina deaminasa (PAD) convierte el aminoácido arginina en citrulina, En los pacientes fumadores hay una mayor expresión de la enzima PAD2, que incrementa la citrulinación en el pulmón. Sin embargo, aun es desconocido como se pierde la tolerancia a estos péptidos citrulinados, ya que el proceso de citrulinación también se produce en condiciones fisiológicas (16).

## **Patogénesis**

La patogénesis exacta de la inflamación y destrucción articular en la artritis reumatoidea no está completamente esclarecida. Sin embargo, se conoce que varias células del sistema inmune (Linfocitos T, Linfocitos B, Monocitos/Macrófagos) y diversas citoquinas están involucradas.

Las células con mayor proporción en la membrana sinovial son los linfocitos T, siendo la mayoría CD4+. El proceso de diferenciación celular

empieza con una célula indiferenciada Th0, la cual se puede transformar en un linfocito Th1, Th2 o Th17, dependiendo del estímulo que reciba. Si es estimulado por la IL-12 o IL-18, se diferenciará en un linfocito Th1 y producirá interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), esencial para la activación de los macrófagos y su acción de defensa contra microorganismos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis*. Si el Th0 recibe estímulo de la IL-4, se diferenciará en un linfocito Th2 y liberará IL-4, IL-5 e IL-13 y estos a su vez actuarán sobre los eosinófilos en la defensa de infecciones por parásitos. Finalmente, si es estimulado por el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), IL-6, IL-1 $\beta$  o IL-23, el linfocito Th0 se diferenciará en Th17 y liberará citoquinas como IL-17, IL-22 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) que son esenciales para la defensa contra bacterias extracelulares y hongos (17).

Los linfocitos B también juegan un importante rol en el proceso inflamatorio característico de la artritis reumatoidea debido a sus múltiples funciones entre las cuales destacan: precursor de plasmocitos liberadores de anticuerpos, presentador de antígenos, liberador de citoquinas (IL-4, IL-10) y activador de linfocitos T autoreactivos (18). Los linfocitos B son los responsables de la producción de autoanticuerpos como ACPA a través del proceso de citrulinación y factor reumatoideo (RF) mediante respuestas autoreactivas contra la propia IgG (19). Estos anticuerpos luego forman inmunocomplejos y se acumulan en las articulaciones, causando mayor inflamación mediante la activación del complemento (12).

Los macrófagos que se localizan en la membrana sinovial de las articulaciones tienen un importante papel en el proceso inflamatorio crónico de la artritis reumatoidea. Poseen función fagocítica, de presentación y procesamiento de antígenos, activación y regulación del complemento y liberación de citoquinas. Entre las citoquinas proinflamatorias que produce están la IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), además también

elaboran enzimas que degradan el cartílago como la metaloproteinasa de la matriz (MMP) MMP-9 y MMP-12 y factores de crecimiento como el GM-CSF (20).

La principal alteración en la artritis reumatoidea es la destrucción del cartílago articular y el hueso subcondral por la invasión de la membrana sinovial hiperplásica, denominado pannus. En el pannus podemos encontrar infiltrados celulares, linfocitos, con un aumento de la vascularización y migración de los sinoviocitos. (13) La membrana sinovial contiene dos tipos de células morfológicamente diferentes: los sinoviocitos tipo A y los sinoviocitos tipo B. Los sinoviocitos tipo A se caracterizan por su función macrofágica y presentadora de antígenos, cuya función es la de fagocitar restos y desechos de la cavidad articular. Por otra parte, los sinoviocitos tipo B son células similares a los fibroblastos que poseen un retículo endoplasmático rugoso que le permite sintetizar proteínas y distintas sustancias esenciales para el correcto funcionamiento articular como ácido hialurónico, colágeno y fibronectina. Además están involucrados en el control de la composición proteica del líquido sinovial. En los pacientes con artritis reumatoidea, los sinoviocitos tipo A y B migran hacia el cartílago articular, donde la secreción de citoquinas y enzimas que degradan el cartílago y el hueso subcondral, deriva en los cambios destructivos característicos de esta patología (21).

El pannus reumatoideo formado libera diversas enzimas como MMP, colagenasa, estromelisina y gelatinasas. Todas estas proteínas actúan a nivel del colágeno y la matriz de proteoglicanos, destruyendo la estructura central del cartílago articular (22). Por otra parte, la destrucción ósea en los pacientes con artritis reumatoidea se debe a la hiperactivación de los osteoclastos. Éstos son activados por el ligando de receptor activado para el



factor nuclear  $\kappa$  B (RANKL), que es secretado por los linfocitos T y conlleva a la resorción ósea. La IL-1, IL-6, IL-17 y el TNF también inducen a la producción de RANKL, mostrando su incidencia en la degradación del hueso subcondral (23).

## **Manifestaciones Clínicas**

Las manifestaciones clínicas de la artritis reumatoidea son múltiples, sin embargo pueden ser clasificadas en dos grandes grupos: manifestaciones articulares y manifestaciones extra articulares.

Las manifestaciones articulares en la artritis reumatoidea se caracterizan por ser bilaterales y simétricas. Las articulaciones más afectadas al momento de presentación son las metacarpofalángicas (MCP) y las interfalángicas proximales (PIP) en manos y las metatarsfalángicas de los pies. Sin embargo, la enfermedad puede empezar gradualmente con la afectación de una o más articulaciones, incluso articulaciones grandes como codos, hombros y rodillas, y evolucionar de una oligoartritis hacia una poliartritis clásica. Además del dolor e inflamación, la rigidez matutina que mejora con el movimiento a lo largo del día también es característico de esta enfermedad (24). Existen tres deformidades clásicas en la artritis reumatoidea: la deformidad de Boutonnière que consiste en la flexión de la interfalángica proximal e hiperextensión de la interfalángica distal; la deformidad en cuello de cisne, en la cual hay una hiperextensión de la interfalángica proximal y flexión de la interfalángica distal; y el pulgar en "Z", una deformidad debido a la flexión de la articulación metacarpofalángica e hiperextensión a 90 grados de la interfalángica. La columna cervical también se puede ver afectada, a nivel de C1-C2 cuando existe sinovitis en la articulación entre la apófisis odontoides del axis y el ligamento transversal del atlas. El espacio entre la cara anterior de la apófisis odontoides y la cara

posterior del arco anterior del atlas, normalmente es de 3 mm; si este espacio excede los 4 mm, existe una subluxación atlantoaxoidea (12).

Las manifestaciones extra articulares pueden presentarse en casi todos los sistemas. Puede haber afectación a nivel hematológico, pulmonar, hepático, cardiovascular, cutáneo y ocular.

La alteración hematológica más común en los pacientes con artritis reumatoidea es la anemia, que usualmente es normocítica - normocrómica como consecuencia de la inflamación crónica. Sin embargo, también puede ser una anemia microcítica - hipocrómica por deficiencia de hierro, en estos casos la anemia es resultado del uso crónico de anti-inflamatorios no esteroideos que causan pérdida sanguínea a nivel gastrointestinal. El Síndrome de Felty es otra anomalía hematológica que se caracteriza por la triada de artritis reumatoidea, neutropenia y esplenomegalia (25).

Las manifestaciones pulmonares incluyen: enfermedad pulmonar intersticial, derrames pleurales y Síndrome de Caplan. La enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con artritis reumatoidea se presenta con disnea y en casos avanzados donde hay fibrosis, puede haber hipertensión pulmonar. La radiografía de tórax es bastante útil para el diagnóstico, aunque en etapas tempranas de la enfermedad se recomienda realizar una tomografía de alta resolución en la cual se puede observar un patrón en vidrio esmerilado. Los derrames pleurales son comunes y son causados por afectación micronodular de la pleura, sumado al proceso de inflamación crónica causado por las citoquinas. El derrame pleural puede ser la manifestación de presentación en la artritis reumatoidea, aunque puede aparecer en cualquier etapa de la enfermedad (26). El Síndrome de Caplan, también conocido como pneumoconiosis reumatoidea, consiste en la rápida aparición de nódulos pulmonares cuyo tamaño oscila entre 0.5 a 5 cm.

Ocurre en pacientes con un antecedente ocupacional, mineros o personas que han sido expuestos a asbestos, sílice, etc (27).

Anormalidades en las pruebas de función hepática son bastante comunes en pacientes con artritis reumatoidea y pueden estar acompañadas o no de alteraciones en la biopsia del hígado. Es importante realizar monitoreos constantes de la función hepática en estos pacientes, especialmente si están recibiendo medicación potencialmente hepatotóxica como metotrexate (MTX) o sulfasalazina (SSZ) (13).

A nivel cardiovascular, los pacientes con artritis reumatoidea pueden presentar pericarditis, miocarditis y poseen una aceleración en el proceso de aterosclerosis. La pericarditis y miocarditis ocurren como parte del proceso inflamatorio de la artritis reumatoidea y muchas veces están acompañados por pleuritis. Cuando se obtiene un control adecuado de la enfermedad, estas manifestaciones desaparecen (28).

Estudios realizados han demostrado que el proceso aterosclerótico está acelerado en pacientes con artritis reumatoidea y que se correlacionan con el nivel de actividad inflamatoria. Todo este proceso aumenta el riesgo de estos pacientes de sufrir de enfermedad coronaria en comparación a pacientes de su misma edad sin artritis reumatoidea (29).

La piel también se ve afectada en estos pacientes y las manifestaciones más comunes son los nódulos reumatoideos y el pioderma gangrenoso. Los nódulos están presentes en aproximadamente el 25% de los pacientes con artritis reumatoidea y son mucho más frecuentes en aquellos seropositivos. Son subcutáneos, pueden medir desde <5 mm hasta varios centímetros y se pueden localizar la superficie extensora de los brazos, codos, palmas de las manos e incluso en el tendón de Aquiles (30). El pioderma gangrenoso en su variante ulcerativa se relaciona con pacientes seropositivos y clínicamente debuta como un área violácea generalmente en

la porción inferior de las piernas y rápidamente se transforma en una úlcera necrótica purulenta (31).

Entre las manifestaciones oculares destaca la queratoconjuntivitis sicca o xeroftalmia. La sintomatología exhibida generalmente es consecuencia de un Síndrome de Sjögren secundario, que se acompaña con sequedad de otras mucosas. Existe una relación entre la queratoconjuntivitis sicca y pacientes que han tenido artritis reumatoidea por más de 10 años (32). El diagnóstico se realiza mediante la prueba de Schirmer, en el cual se coloca un papel debajo de los párpados inferiores durante 5 minutos. Posterior a este tiempo, se retiran los papeles y se analiza la humidificación del mismo, la prueba es positiva si la humedad es menor a 5 milímetros en uno o ambos ojos. Antes de realizar la prueba de Schirmer, se recomienda una examinación utilizando la lámpara de hendidura y buscar signos de sequedad ocular como erosiones corneales superficiales, disminución del tiempo de ruptura de la película lagrimal e hiperemia conjuntival (33). La epiescleritis y la escleritis son dos manifestaciones que también pueden presentarse. La epiescleritis es la inflamación de la epiesclera, capa que se localiza entre la esclera y la conjuntiva. Clínicamente se caracteriza por una aparición rápida, hiperemia e irritación ocular acompañado de epífora. Esta condición generalmente es benigna y autolimitada. Al contrario, la escleritis se diferencia por el intenso dolor causado por la inflamación de la esclerótica, que puede disminuir su grosor y necrosarse, llevando a la perforación (6). Cuando la escleritis no es tratada adecuadamente, ésta puede evolucionar en una escleromalacia perforante, también conocida como escleritis necrotizante. Esto ocurre cuando la esclerótica se vuelve más fina y se perfora (34).

## Diagnóstico

El diagnóstico de la artritis reumatoidea es clínico. No existe una prueba específica que haga el diagnóstico, sin embargo existen varios criterios de clasificación y pruebas de laboratorio que nos pueden orientar.

El primer criterio de clasificación de la artritis reumatoidea es el del Colegio Americano de Reumatología (ACR) del año 1987 e incluye los siguientes criterios:

Criterio	Definición
1. Rigidez matutina	Rigidez matutina que dura al menos 1 hora
2. Artritis de 3 o más articulaciones	Al menos 3 articulaciones deben estar afectadas simultáneamente. Pueden estar afectadas 14 articulaciones: PIP, MCP, muñecas, codos, rodillas, tobillos y MTP.
3. Artritis de manos	Al menos 1 articulación inflamada (muñeca, MCP o PIP)
4. Artritis simétrica	Compromiso simultáneo bilateral de las articulaciones mencionadas. La simetría imperfecta es aceptable.
5. Nódulos reumatoideos	Nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas, superficies extensoras o en regiones yuxtarticulares.

6. Factor reumatoideo	Demostración de niveles anormales de RF sérico.
7. Cambios radiográficos	Cambios en radiografía de manos y muñecas PA. Erosiones o descalcificaciones localizadas o adyacentes a las articulaciones comprometidas.

\*El diagnóstico se establece si el paciente cumple con al menos 4 de los 7 criterios. Los primeros 4 criterios deben haber estado presente por al menos 6 semanas (35).

En el año 2010, se elaboraron nuevos criterios de clasificación para la artritis reumatoidea mediante una colaboración entre el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) que establecen lo siguiente:

<b>A. Compromiso articular</b>	
1 Articulación grande	0
2-10 Articulaciones grandes	1
1-3 Articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de articulaciones grandes)	2
4-10 Articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de articulaciones grandes)	3
>10 Articulaciones (al menos una articulación pequeña)	5

<b>B. Serología (Al menos un resultado es necesario para la clasificación)</b>	
RF negativo y ACPA negativo	0
RF débil positivo o ACPA débil positivo	2
RF fuerte positivo o ACPA fuerte positivo	3
<b>C. Reactantes de Fase Aguda (Al menos un resultado es necesario para la clasificación)</b>	
CPR normal y ESR normal	0
CPR anormal o ESR anormal	1
<b>D. Duración de los síntomas</b>	
<6 Semanas	0
≥6 Semanas	1

\*Un puntaje  $\geq 6/10$  es necesario para una clasificación definitiva de un paciente con artritis reumatoidea (36).

## Tratamiento

El tratamiento de la artritis reumatoidea se basa en la utilización de diferentes grupos de fármacos como los anti-inflamatorios no esteroideos, corticoides, drogas modificadoras de la enfermedad (DMARD) y los más recientes agentes biológicos. A través de sus diferentes mecanismos de acción buscan disminuir la inflamación y frenar el progreso de la enfermedad.

Los anti-inflamatorios no esteroideos son una de las drogas más utilizadas para el manejo en los pacientes con artritis reumatoidea, especialmente en etapas tempranas de la enfermedad. Estos fármacos actúan a nivel de la enzima ciclooxigenasa (COX), sea COX-1 o COX-2, al

inactivarla se suprime la síntesis de prostanglandinas. Sin embargo, los anti-inflamatorios no esteroideos no se utilizan solos, casi siempre van acompañados de alguna otra droga como los DMARDs (13).

Los corticoesteroides o glucocorticoides son fármacos muy útiles en el tratamiento de la artritis reumatoidea por su rápida acción que bloquea la cascada inflamatoria. Se ha demostrado que al utilizar dosis bajas de prednisona (0.1 mg/kg/día) se disminuye la tasa de destrucción articular (37). Sin embargo, el efecto de los glucocorticoides se ve aumentado al momento de ser combinados con una droga modificadora de la enfermedad. La combinación corticoide - DMARD controla rápidamente la inflamación en pacientes que han tenido una enfermedad de aparición rápida y además ayuda a frenar la progresión radiográfica (38).

Las drogas modificadoras de la enfermedad (DMARD) son básicas y esenciales para el tratamiento de esta patología y como su nombre mismo lo indica, son fármacos que disminuyen la actividad de la artritis reumatoidea y el daño articular. El metotrexato (MTX) es considerado el DMARD de primera línea o de elección, tanto en monoterapia como en terapia combinada debido a su tasa eficacia/toxicidad. Actúa inhibiendo a la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) que está involucrada en la síntesis de ADN, ARN y proteínas. El metotrexato puede ser administrado por vía oral, subcutánea e intramuscular y se debe iniciar el tratamiento con una dosis de 10 a 15 mg/semana y se puede incrementar 5 mg cada 4 semanas hasta un máximo de 25 mg/semana dependiendo de la tolerancia del paciente. Los pacientes que reciben MTX deben recibir ácido fólico como suplemento a dosis de 5 mg/semana excepto el día que se administre MTX para disminuir los efectos adversos gastrointestinales y la elevación de las transaminasas (12).



La leflunomida es una prodroga cuyo metabolito activo es la malonitrilamida A77 1726 que actúa inhibiendo la enzima dihidroorotato deshidrogenasa, responsable de la síntesis de pirimidinas. Su efecto en la artritis reumatoidea se debe a que las pirimidinas son necesarias para la proliferación de los linfocitos T, al reducir la síntesis de pirimidinas se obtiene una respuesta a nivel autoinmune. Se utiliza a una dosis de carga de 100 mg por tres días y luego una dosis de mantenimiento de 20 mg/día. Entre sus efectos adversos destacan síntomas gastrointestinales, alteración en las enzimas hepáticas, alopecia y reacciones alérgica (39).

La sulfasalazina (SSZ) es un derivado del ácido 5-aminosalicílico que se metaboliza por la flora colónica en sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), siendo la sulfapiridina la sustancia activa y cuyo mecanismo de acción aún se desconoce. Su eficacia es similar a la de otros DMARDs y se han logrado buenos resultados en combinación con metotrexato e hidroxicloroquina en pacientes con artritis reumatoidea de inicio reciente y con pacientes con una enfermedad ya establecida. Sus efectos adversos más comunes son los gastrointestinales y toxicidad del sistema nervioso central manifestado como cefalea o mareos (40).

### **Lupus Eritematoso Sistémico**

El lupus eritematoso sistémico (SLE) es la patología autoinmune prototipo debido a las múltiples manifestaciones clínicas que pueden afectar a casi todos los órganos. Se caracteriza por un proceso inflamatorio crónico, depósito de inmunocomplejos y activación del complemento (12).

## **Epidemiología**

La incidencia a nivel mundial de esta enfermedad varía desde 1 a 23 casos por cada 100 000 por año, mientras que las tasas de prevalencia van desde 6.5 hasta 178 por cada 100 000 (41). El lupus eritematoso sistémico es más común en mujeres que en hombres en una proporción de 9 a 1 aproximadamente. En el estudio Medicaid realizado en los Estados Unidos, se determinó que la incidencia y prevalencia del lupus eritematoso sistémico es 6 veces mayor en mujeres (30.5 y 192.2) que en los hombres (4.9 y 31.8). El mismo estudio reveló que los más afectados son los de raza afroamericana con un 38.5%, seguido de los hispánicos con un 13.9% (42).

## **Etiología**

Al igual que en la mayoría de las patologías autoinmunes, la etiología del lupus eritematoso sistémico no está bien comprendida. A pesar de esto, se considera que existen factores genéticos, epigenéticos, ambientales y hormonales que contribuyen a la aparición de la enfermedad (12).

Mediante estudios en gemelos se ha determinado que existen factores genéticos influyentes en esta patología debido a que la tasa de lupus eritematoso sistémico en gemelos monocigóticos es de 24 a 35% en comparación con gemelos dicigóticos, en los cuales la tasa es de apenas del 2 al 5% (43). Incluso, estudios familiares han demostrado que entre el 10 a 12% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, tienen algún familiar de primer o segundo grado con la misma patología (44). La metilación del ácido desoxirribonucleico y las modificaciones en las histonas, que pueden ser causados por factores ambientales o genéticos, son factores epigenéticos que también pueden contribuir en la presentación del lupus (45).

El factor ambiental más discutido es la radiación ultravioleta (UV) y su rol en el desarrollo del lupus eritematoso sistémico es aún bastante controversial. En estudios experimentales, se ha descubierto que la radiación ultravioleta posee varios efectos inmunomoduladores ya que aumenta la acción de los linfocitos Th2 y disminuye la de los linfocitos Th1, además de estimular la producción de IL-10 (46). Ciertos fármacos como el interferón, doxorubicina, ciclofosfamida, cefepime, procainamida e hidralazina también pueden inducir la producción de autoanticuerpos, aunque la mayoría de estos pacientes no desarrollaron signos de enfermedad asociada a autoanticuerpos (47).

Existe mucho debate en cuanto al rol de las hormonas en el lupus eritematoso sistémico debido al hecho de que esta enfermedad se presenta en mayor proporción en las mujeres. Estudios en ratones han demostrado que los estrógenos o prolactina pueden llevar a un aumento de linfocitos B autoreactivos (12). Sin embargo, otro estudio en mujeres diagnosticadas con lupus eritematoso sistémico demostró que el uso de anticonceptivos orales no aumenta el índice de actividad de la enfermedad (48).

## **Patogénesis**

El lupus eritematoso sistémico se caracteriza por alteraciones en el sistema inmune que involucra principalmente a los linfocitos B y T, llevando a una activación policlonal de linfocitos B, aumento en la producción de anticuerpos y formación de inmunocomplejos (49).

Los linfocitos T y B pueden ser activados por diferentes antígenos, quizás el más importante de aquellos, sea por auto antígenos del propio ADN o ARN. Estos fragmentos son liberados durante la apoptosis celular y son captados por células presentadoras de antígeno o por anticuerpos en la

superficie de los linfocitos B. Luego son procesados y presentados a los linfocitos T, estos linfocitos T activados estimulan a los linfocitos B para la producción de autoanticuerpos patogénicos. Los inmuno complejos formados normalmente son eliminados a través del complemento, sin embargo, la incapacidad de eliminar estos conlleva al depósito en tejidos, la injuria celular, e inflamación característica del lupus eritematoso sistémico (50).

### **Manifestaciones Clínicas**

En el lupus eritematoso sistémico las manifestaciones clínicas son muy variadas y pueden afectar virtualmente cualquier órgano. Las principales son las mucocutáneas, músculoesqueléticas, renales, cardiovasculares, pulmonares, hematológicas y oftalmológicas.

Las manifestaciones mucocutáneas ocurren en casi todos los pacientes con lupus eritematoso sistémico. El más conocido es el rash malar que se caracteriza por ser una lesión eritematosa elevada con forma de alas de mariposa distribuido sobre las mejillas y el puente nasal. La fotosensibilidad es otra manifestación que se define como la aparición de un rash luego de la exposición a radiación UV-B del sol. Estos pacientes también pueden presentar alopecia o pérdida exagerada del pelo y úlceras en la mucosa bucal que son indoloras (51).

La artritis de los pacientes lúpicos a diferencia de los pacientes que sufren de artritis reumatoidea es no erosiva, no deformante y principalmente afecta a las articulaciones pequeñas de las manos, conocida como artropatía de Jaccoud. La mialgia es común en exacerbaciones de la enfermedad y se puede desarrollar una miositis inflamatoria. En algunos casos puede ocurrir una necrosis avascular ósea especialmente luego de el tratamiento con dosis altas de corticoesteroides (52).

La afectación renal ocurre en el 40 a 70% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico. El depósito de inmunocomplejos en el riñón lleva a inflamación del glomérulo y proliferación de las células renales. Muchos de estos pacientes cursan con proteinuria, hematuria y sedimento telescopado en el examen de orina. Si el paciente posee síntomas, es necesario realizar una biopsia de riñón para clasificar la nefritis lúpica y proveer el tratamiento adecuado (51).

La manifestación cardíaca más común en el lupus eritematoso sistémico es la pericarditis. Aproximadamente el 25% de los pacientes desarrollan pericarditis y generalmente está asociada a pleuritis. Estos pacientes debutan con taquicardia, dolor precordial y disnea. La miocarditis lúpica es rara y cuando aparece está asociada a una exacerbación en la actividad de la patología. Las válvulas pueden estar afectadas y se observan vegetaciones estériles, esto es conocido como endocarditis de Libman-Sacks y la válvula mitral es comunmente afectada (53).

La pleuritis es una de las manifestaciones pulmonares, el dolor pleurítico está presente en aproximadamente el 45 a 60% de los pacientes y puede estar acompañado de derrames bilaterales. La enfermedad pulmonar intersticial es menos común (1 a 15%) que generalmente se presenta con disnea y tos no productiva (54).

Al igual que en la artritis reumatoidea, los pacientes con lupus eritematoso sistémico pueden tener anemia de trastornos crónicos. En algunos casos la anemia puede ser de tipo autoinmune o microangiopática. La leucopenia puede ser uno de los síntomas con los que debute un paciente y generalmente está asociado a la actividad de la enfermedad. El número de plaquetas también puede estar disminuido, menos de 100 000 por  $\text{mm}^3$  (55).

Las manifestaciones oftalmológicas en el lupus eritematoso sistémico son variadas y pueden afectar estructuras anteriores y posteriores del ojo. La

queratoconjuntivitis sicca es la manifestación más común, presentándose hasta en un tercio de los pacientes lúpicos y puede estar asociado a un síndrome de Sjögren secundario. Para el diagnóstico se puede utilizar la prueba de Schirmer o la tinción con verde de lisamina (4). El lupus discoide puede presentarse como una placa eritematosa ligeramente elevada a nivel del párpado, para este diagnóstico una biopsia con inmunohistoquímica es útil (56). También puede existir uveítis, epiescleritis y escleritis aunque son manifestaciones raras (<1%) de los pacientes (12). La retina se puede ver afectada por depósito de inmunocomplejos o por hipertensión secundaria a un daño renal (56). La retinopatía lúpica puede ocurrir hasta en un 29% de los pacientes y se puede diagnosticar mediante un examen de fondo de ojo en el cual se puede observar exudados algodonosos y pequeñas hemorragias intraretinales. La retinopatía está asociada a una disminución de la agudeza visual. También puede existir una oclusión vascular la cual puede ser diagnosticada mediante una angiografía con fluoresceína donde se puede observar isquemia retinal y neovascularización (4).

### **Espondiloartropatías Seronegativas**

Las espondiloartropatías seronegativas (SpA) comprenden a un grupo heterogéneo de artropatías inflamatorias que poseen ciertas características en común como la afección del esqueleto axial, las entesis y manifestaciones extra articulares. En este grupo de patologías están incluidas la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva, la artritis psoriásica y la artritis enteropática (57).

## **Epidemiología**

La prevalencia estimada de la espondilitis anquilosante varía entre 0.5 y 2% en pacientes Caucásicos. Sin embargo, este porcentaje varía entre diferentes razas, siendo mayor en nativos americanos y menor en afroamericanos y asiáticos (12)(11). La prevalencia de la artritis reactiva se estima que oscila entre 0.09 y 1.0%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados y diferencias raciales entre los pacientes (11). La prevalencia de artritis psoriásica en pacientes con psoriasis va desde 6 a 42% en estudios realizados en Europa, Estados Unidos y Sudáfrica, pero en países asiáticos la prevalencia es menor (1 a 9%) (58). La prevalencia de artritis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal va desde 17 a 20%, con una mayor prevalencia en pacientes con enfermedad de Crohn (12).

## **Etiología y patogénesis**

Aún se desconoce mucho acerca de la etiología y patogénesis de las espondiloartropatías seronegativas, sin embargo se piensa que es una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales. El factor genético más conocido y estudiado es el antígeno leucocitario humano (HLA-B27) y está relacionado con el complejo mayor de histocompatibilidad cuya función es la presentación de antígenos a los linfocitos T CD8+. Existen diferentes subtipos del alelo HLA-B27, el más común en la población Caucásica es el HLA-B\*2705, mientras que el más común en los asiáticos es el HLA-B\*2704 y ambos están fuertemente asociados a la aparición de espondiloartropatías. El gen amino-peptidasa del retículo endoplasmático 1 (ERAP1), no pertenece a la familia del MHC, pero una alteración en el plegado de proteínas en el retículo endoplasmático lleva a la activación de la respuesta inflamatoria (59).

## **Manifestaciones Clínicas**

El dolor inflamatorio de espalda es el síntoma más común de los pacientes con espondiloartropatías y se puede presentar hasta en un 75% de los mismos. Clásicamente, este dolor se caracteriza por empezar en la región lumbar o en la unión lumbosacra, que empeora con el reposo y mejora con la actividad física. El síndrome sacrolíaco, definido como dolor alternante que afecta los glúteos es el síntoma inicial en hasta el 46% de los pacientes con espondilitis anquilosante (12)(60). El sitio de inserción de los tendones, ligamentos y fascias, denominado entesis, también puede inflamarse en los pacientes con espondiloartropatías. La entesitis más común es la del tendón de Aquiles y el dolor generalmente aparece en la mañana cuando el paciente asienta el pie en el piso para levantarse (61). La dactilitis es la inflamación completa del dedo, es una combinación de entesitis, sinovitis, tenosinovitis y edema de partes blandas. No es muy común en pacientes con espondilitis anquilosante y se ve más en pacientes con artritis psoriásica o reactiva (60)(62).

La uveítis es la manifestación extra articular más común en los pacientes con espondiloartropatías seronegativas, ocurriendo hasta en el 25% de los pacientes con espondilitis anquilosante y el 10% de los pacientes con artritis psoriásica (63). Se presentan con dolor, hiperemia, fotofobia y epífora. Los pacientes que son HLA-B27 positivos tienen recurrencias de uveítis anterior, aproximadamente una vez al año y necesitan tratamiento con corticoesteroides tópicos para la resolución (8).



## CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

### 3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

- El estudio realizado es de tipo no experimental y observacional, se utilizarán las historias clínicas de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión. Es de tipo transversal y retrospectivo, se realizará analizando período de tiempo determinado (2016). Su enfoque es cualitativo.
- El estudio se realizará en el Hospital Luis Vernaza de la Junta de Beneficencia de la ciudad de Guayaquil
- Universo: Todos los pacientes con enfermedades reumáticas que acudieron al Servicio de Reumatología del Hospital Luis Vernaza durante el año 2016.
- Muestra: Todos los pacientes del universo que cumplen los criterios de inclusión y exclusión
- Criterios de Inclusión
  - Edad  $\geq$  18 años
  - Datos completos en la historia clínica
- Criterios de Exclusión
  - Diabetes Mellitus
  - Hipertensión Arterial

- Operacionalización de Variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Nivel de Medición	Instrumento de Medición de Datos	Estadística
Artritis Reumatoidea	La AR es una enfermedad autoinmune crónica que causa inflamación de las articulaciones y tejido circundante. Además puede presentarse con manifestaciones extra articulares.	<p>Criterios ACR/EULAR 2010</p> <p>Distribución Articular (0-5)</p> <p>-1 articulación grande (0)</p> <p>-2 a 10 articulaciones grandes (1)</p> <p>-1 a 3 articulaciones pequeñas (no se cuentan)</p>	Presente o Ausente	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia - Porcentaje

		<p>articulaciones grandes) (2)</p> <p>-4 a 10 articulaciones pequeñas (no se cuentan articulaciones grandes) (3)</p> <p>-Más de 10 articulaciones (al menos una articulación pequeña) (5)</p> <p>Serología (0-3)</p> <p>-Factor Reumatoideo Negativo y Anti-CCP Negativo (0)</p> <p>-Factor Reumatoideo Positivo Leve o Anti-</p>				
--	--	---	--	--	--	--

		<p>CCP Positivo Leve (2)</p> <p>-Factor Reumatoideo Positivo Alto y Anti-CCP Positivo Alto (3)</p> <p>Duración de los Síntomas (0-1)</p> <p>-Menos de 6 semanas (0)</p> <p>-Mayor o igual a 6 semanas (1)</p> <p>Reactantes de Fase Aguda (0-1)</p> <p>-PCR Normal y VES Normal (0)</p> <p>-PCR Anormal o</p>				
--	--	---	--	--	--	--

		VES Anormal (1)  Dx: Puntaje $\geq 6$				
Lupus Eritematoso Sistémico	El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad sistémica que puede afectar muchos órganos (piel, articulaciones, riñones, corazón, pulmones, ojos).	Criterios ACR/SLICC 2012  Criterios Clínicos: 1. Lupus cutáneo agudo 2. Lupus Cutáneo Crónico 3. Úlceras nasales u orales 4. Alopecia no cicatrizante 5. Artritis 6. Serositis	Presente o Ausente	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia - Porcentaje

		<p>7. Renal</p> <p>8. Neurológico</p> <p>9. Anemia Hemolítica</p> <p>10. Leucopenia</p> <p>11. Trombocitopenia</p> <p>Criterios Inmunológicos</p> <p>1. ANA</p> <p>2. Anti-DNA</p> <p>3. Anti-Sm</p> <p>4. Anticuerpo antifosfolípido</p> <p>5. Hipocomplementemia</p> <p>6. Test de Coombs</p>				
--	--	---	--	--	--	--

		<p>Directo (En ausencia de anemia hemolítica)</p> <p>Dx: <math>\geq 4</math> criterios (al menos 1 clínico y 1 inmunológico) o Nefritis lúpica confirmada por biopsia y presencia de ANA o Anti-DNA</p>				
Espondiloartropatías Seronegativas	Grupo de enfermedades de tipo artritis crónicas que se caracterizan por afectar el esqueleto axial y ser Factor Reumatoide negativo.	<p>European Spondyloarthropath y Study Group (EESG)</p> <p>-Dolor espinal inflamatorio o</p> <p>-Sinovitis predominantemente asimétrica y de</p>	Presente o Ausente	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia - Porcentaje

		miembros inferiores  Y uno o más de los siguientes: -Historia Familiar - <b>Psoriasis</b> -Enfermedad Inflamatoria Intestinal -Uretritis, Cervicitis o Diarrea Aguda, dentro de un mes antes de la artritis -Dolor glúteo alternante -Sacroileítis -Entesopatía				
Manifestaciones Oftalmológicas	Presentaciones clínicas de	Manifestaciones son diagnosticadas	<u>Escleritis:</u> Dolor	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia - Porcentaje



	<p>patologías que pueden afectar el ojo</p>	<p>mediante el examen físico, más la utilización de la lámpara de hendidura y tinciones con fluoresceína, fenilefrina. Test de Schirmer para queratoconjuntivitis sicca.</p>	<p>crónico del ojo que se irradia a la cara y cuero cabelludo, que empeora durante la noche, asociado a disminución de la agudeza visual + ojo rojo</p> <p><u>Episcleritis:</u> Edema de la episclera, difusa o localizada, particularmente rodeando a</p>			
--	---	--	--	--	--	--

			<p>los vasos sanguíneos</p> <p><u>Uveítis</u> (<u>Iritis o Iridociclitis</u>): Ojo rojo, visión borrosa, pérdida visual severa, dolor periorbital, miodesopsias y cefalea.</p> <p><u>Queratoconjuntivitis sicca</u>: Sequedad ocular</p>			
--	--	--	--	--	--	--

Manifestaciones Articulares	Características clínicas de la afectación de las articulaciones	Afectación articular que puede determinarse mediante el examen físico y radiográfico.	<u>AR</u> Rigidez matinal Artritis de MCF/IFP Artritis Simétrica Artritis Erosiva <u>LES</u> Artritis No Erosiva Artropatía de Jaccoud <u>SpA</u>	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia - Porcentaje

			Dolor espinal inflamatorio  Sinovitis asimétrica de MMII  Dactilitis			
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Pacientes con AR, SLE y SpA mayores a 18 años	Todos los grupos etarios	Ordinal	Historia Clínica	Frecuencia - Porcentaje
Sexo	Conjunto de peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos o femeninos	Pacientes con AR, LES y SpA	Masculino o Femenino	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia - Porcentaje

### **3.3 DESCRIPCIÓN DE INSTRUMENTOS, HERRAMIENTAS Y PROCEDIMIENTOS DE LA INVESTIGACIÓN**

- Historias Clínicas: Se analizarán las historias clínicas de todos los pacientes para determinar si cumplen o no los criterios de inclusión y exclusión de este estudio.
- Tabla de recolección de datos: Se tabularán los datos de todos los pacientes cuyas historias clínicas sean compatibles con el estudio. Las tablas de tabulación de datos serán realizadas utilizando el programa Microsoft Excel.
- Estadística: Se utilizará la plataforma gretl para la elaboración del estudio estadístico y Microsoft Excel para los gráficos correspondientes.

### **3.4 ASPECTOS ÉTICOS**

Al ser un estudio observacional, no se realizó ningún tipo de experimentación con los pacientes.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Para el correspondiente estudio se recolectó datos de 306 [275 mujeres (89.86%) y 31 hombres (10.13%)] pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, sin embargo, sólo 69 pacientes tuvieron algún tipo de manifestación oftalmológica. De este total de pacientes, la mayoría se encuentran entre la tercera y la quinta década de la vida. Con una edad promedio (media  $\pm$  desviación estándar) de los pacientes de 49.44 años  $\pm$ 16.68. Estos datos se resumen en la Tabla 1.

<b>Edad en años</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>10-19</b>	4	1.30%
<b>20-29</b>	35	11.43%
<b>30-39</b>	55	17.97%
<b>40-49</b>	59	19.28%
<b>50-59</b>	68	22.22%
<b>60-69</b>	47	15.35%
<b>70-79</b>	27	8.82%
<b>80-89</b>	7	2.28%
<b>90-99</b>	4	1.30%

Tabla 1. Distribución por edades en pacientes del estudio.

La patología reumatológica con mayor cantidad de pacientes del estudio fue la artritis reumatoidea, con un total de 160 pacientes de los cuales 145 (90.6%) fueron mujeres y 15 (9.4%) hombres. De estos, 38 (24%) presentaron manifestaciones oftalmológicas (Figura 1) variadas e incluyen queratoconjuntivitis sicca, cataratas, conjuntivitis, glaucoma, entre otras.



Figura 1. Distribución de los pacientes con artritis reumatoidea, de acuerdo a la presencia o ausencia de manifestaciones oftalmológicas.

La manifestación oftalmológica con mayor prevalencia fue la queratoconjuntivitis sicca, que se presentó en 16 (42.1%) de los pacientes, mientras que las de menor prevalencia fueron la queratitis y la úlcera, que fueron detectadas en 1 (2.6%) del total. En la Figura 2, se puede apreciar la distribución de las múltiples manifestaciones oftalmológicas en los pacientes con artritis reumatoidea.

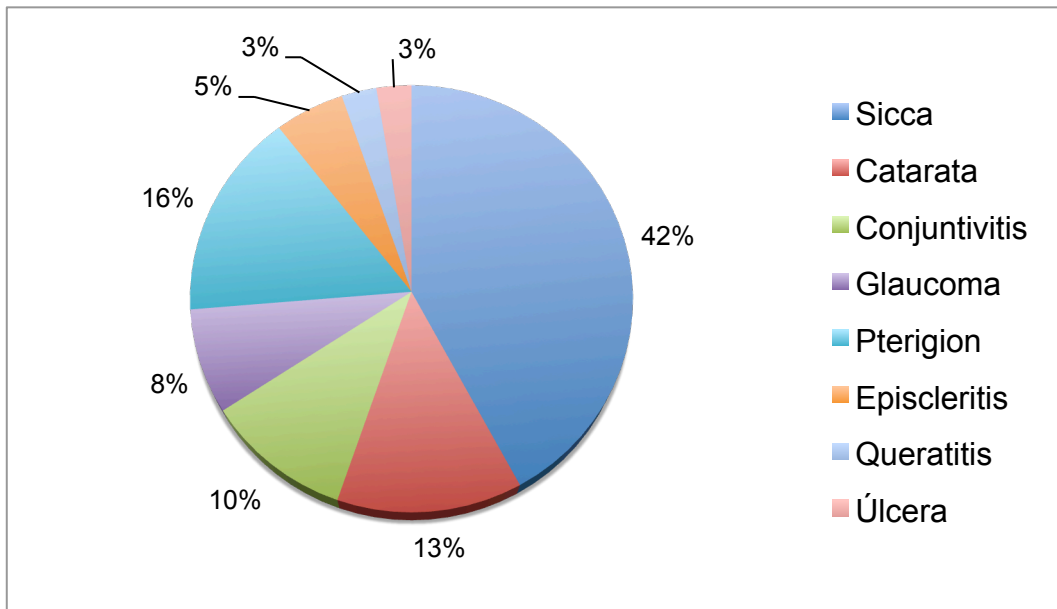


Figura 2. Manifestaciones oftalmológicas en pacientes con artritis reumatoidea.

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico incluidos en el estudio fueron 125, de los cuales 116 (92.8%) fueron mujeres y 9 (7.2%) fueron hombres. De este total de pacientes, 28 (22%) presentaron algún tipo de manifestación oftalmológica (Figura 3), similares a las de los pacientes con artritis reumatoidea. Sin embargo, en los pacientes lúpicos destaca la presencia de blefaritis y miodesopsias como manifestaciones que no se presentaron en el grupo de pacientes previamente mencionados.





Figura 3. Distribución de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, de acuerdo a la presencia o ausencia de manifestaciones oftalmológicas.

De las múltiples manifestaciones oftalmológicas que presentaron los pacientes con lupus eritematoso sistémico, la más común en ellos al igual que en los pacientes que sufren de artritis reumatoidea, fue la queratoconjuntivitis sicca. 7 (25%) de los mismos tuvieron como manifestación alguna característica del ojo seco. Las manifestaciones con menor prevalencia fueron la queratitis, la blefaritis y las miodesopsias con 1 (3.6%) cada una de ellas, como se muestra en la Figura 4.

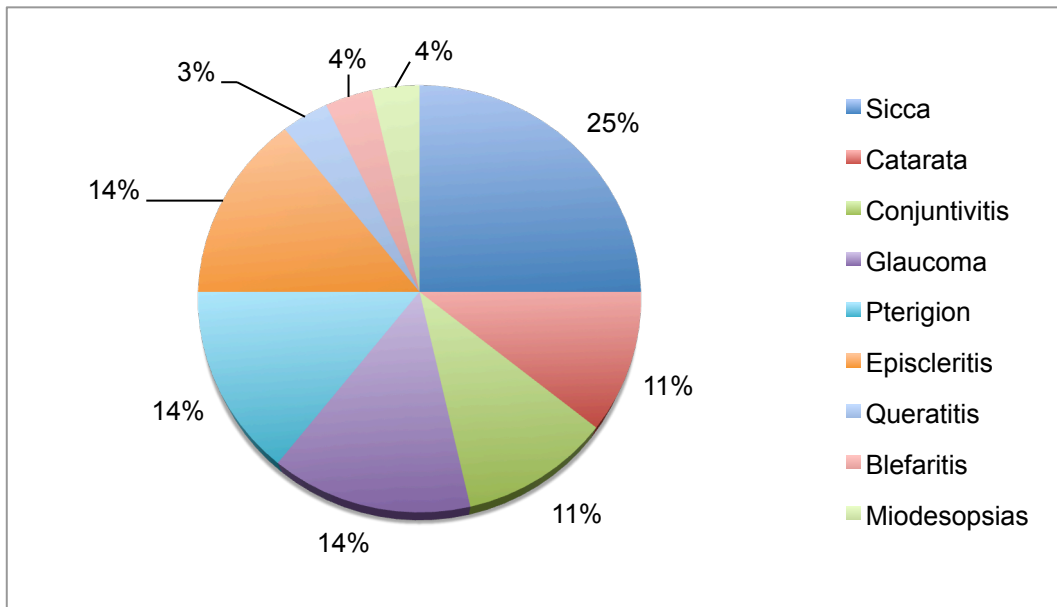


Figura 4. Manifestaciones oftalmológicas en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Las artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y la artritis reactiva fueron las tres patologías encasilladas dentro de la categoría de espondiloartropatías seronegativas que fueron estudiadas. Entre las tres patologías juntas se obtuvo un total de 21 pacientes, de los cuales 14 (66.7%) fueron mujeres y 7 (33.3%) hombres. Hubo 14 pacientes con artritis psoriásica y 2 (13%) con cataratas como manifestación oftalmológica (Figura 5). Por otra parte, hubo 4 pacientes con espondilitis anquilosante y 1 (25%) con conjuntivitis como manifestación (Figura 6). Ninguno de los 3 pacientes con artritis reactiva presentó alguna manifestación a nivel ocular.



Figura 5. Porcentaje de pacientes con artritis psoriásica, de acuerdo a la presencia o ausencia de manifestaciones oftalmológicas.



Figura 6. Porcentaje de pacientes con espondilitis anquilosante, de acuerdo a la presencia o ausencia de manifestaciones oftalmológicas.

Las manifestaciones articulares son variadas en las enfermedades reumatológicas y pueden afectar desde una hasta múltiples articulaciones. De los 69 pacientes que presentaron manifestaciones oftalmológicas, 61 (88%) de estos tuvieron poliartritis, 4 (6%) monoartritis, 2 (3%) oligoartritis, 1 (1%) entesitis y 1 (1%) dactilitis, tal como se muestra en la Figura 7.

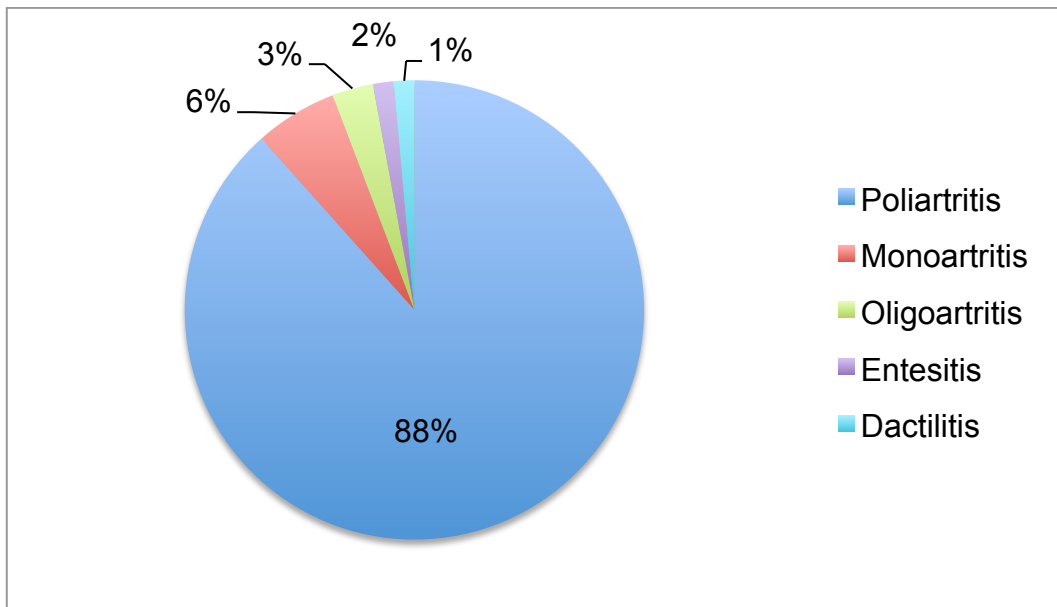


Figura 7. Afectación articular en pacientes del estudio.

La relación entre la epidemiología, manifestaciones articulares y manifestaciones oftalmológicas en los pacientes con artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico y espondiloartropatías seronegativas son variables, se resumen en la Tabla 2. En cuanto a la significancia, la edad es significativa tanto para la artritis reumatoidea con un valor  $p=0.0022$  y para el lupus eritematoso sistémico con un valor  $p=0.0006$ .

<b>Variable Dependiente: Artritis Reumatoidea</b>			
	<b>Coficiente</b>	<b>Valor p</b>	<b>Pendiente</b>
<b>Sexo</b>	0.7358	0.4611	0.0143
<b>Edad</b>	0.0585	0.0022***	0.1679
<b>Variable Dependiente: Lupus Eritematoso Sistémico</b>			
<b>Sexo</b>	-0.6074	0.5519	-0.0176
<b>Edad</b>	-0.0757	0.0006***	-0.1294
<b>Variable Dependiente: Artritis Psoriásica</b>			
<b>Edad</b>	0.0052	0.9038	0.0001
<b>Variable Dependiente: Espondilitis Anquilosante</b>			
<b>Edad</b>	0.1480	0.1984	0.0001

Tabla 2. Relación entre las patologías del estudio y las variables epidemiológicas.

Las manifestaciones oftalmológicas en los pacientes del estudio fueron bastante variadas como se mostró en la Figura 2 y 4. La relación entre las patologías del estudio y las manifestaciones oftalmológicas se presentan en la Tabla 3 y Tabla 4. Sin embargo, este análisis solo pudo realizarse con los pacientes con artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico debido a

que la muestra de los pacientes con espondiloartropatías seronegativas fue insuficiente.

<b>Variable Dependiente: Queratoconjuntivitis Sicca</b>			
	<b>Coefficiente</b>	<b>Valor p</b>	<b>Pendiente</b>
<b>AR</b>	0.9136	0.0911*	0.1952
<b>Variable Dependiente: Queratitis</b>			
<b>AR</b>	-0.2097	0.8838	-0.005
<b>Variable Dependiente: Episcleritis</b>			
<b>AR</b>	-0.9808	0.2772	-0.0764
<b>Variable Dependiente: Glaucoma</b>			
<b>AR</b>	-0.5471	0.4970	-0.0500
<b>Variable Dependiente: Conjuntivitis</b>			
<b>AR</b>	-0.2305	0.7594	-0.0237
<b>Variable Dependiente: Catarata</b>			
<b>AR</b>	-0.2384	0.7277	-0.0297
<b>Variable Dependiente: Pterigion</b>			
<b>AR</b>	0.2355	0.7352	0.0288

Tabla 3. Relación entre la artritis reumatoidea y las diferentes manifestaciones oftalmológicas.

<b>Variable Dependiente: Queratoconjuntivitis Sicca</b>			
	<b>Coefficiente</b>	<b>Valor p</b>	<b>Pendiente</b>
<b>LES</b>	-0.6523	0.2281	-0.1402
<b>Variable Dependiente: Queratitis</b>			
<b>LES</b>	0.3930	0.7843	0.0113
<b>Variable Dependiente: Episcleritis</b>			
<b>LES</b>	1.1786	0.1923	0.0940
<b>Variable Dependiente: Glaucoma</b>			
<b>LES</b>	0.7472	0.3545	0.0696
<b>Variable Dependiente: Conjuntivitis</b>			
<b>LES</b>	-0.1461	0.8504	-0.0148
<b>Variable Dependiente: Catarata</b>			
<b>LES</b>	-0.5298	0.4649	-0.0635
<b>Variable Dependiente: Pterigion</b>			
<b>LES</b>	-0.0281	0.9678	-0.0034

Tabla 4. Relación entre el lupus eritematoso sistémico y las diferentes manifestaciones oftalmológicas.

Se determinó la relación existente entre las patologías, artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico, con las manifestaciones articulares presentes en los pacientes del estudio (Tabla 5). Este análisis estadístico solo pudo realizarse con estas dos patologías debido al tamaño de la muestra de pacientes con espondiloartropatías seronegativas.

<b>Variable Dependiente: Poliartritis</b>			
	<b>Coefficiente</b>	<b>Valor p</b>	<b>Pendiente</b>
<b>AR</b>	-0.3465	0.6544	-0.0348
<b>LES</b>	1.715	0.1188	0.1350
<b>Variable Dependiente: Monoartritis</b>			
<b>AR</b>	0.9444	0.4240	0.0466
<b>LES</b>	-0.7568	0.5219	-0.0374

Tabla 5. Relación entre la artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico con las manifestaciones articulares.



## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

Las manifestaciones oculares en pacientes con enfermedades reumatológicas se presentaron en el 22.54%, lo cual es un porcentaje similar a estudios realizados a nivel mundial.

En la artritis reumatoidea, las manifestaciones oftalmológicas se encontraron en 38 de 160 pacientes (23.75%), siendo la más común de las manifestaciones la queratoconjuntivitis sicca (42%). Vignesh y Srinivasan en su estudio encontraron que la incidencia de alteraciones oculares en pacientes con artritis reumatoidea llegó a ser del 39% (77 de 196 pacientes). En este mismo estudio, la queratoconjuntivitis sicca fue la manifestación con mayor prevalencia con el 28% del total de pacientes (3). Otro estudio realizado por Punjabi et al reportó que el 27.3% de los pacientes con artritis reumatoidea tuvieron síndrome de ojo seco (64).

El 22% (28 de 125) de los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentaron alteraciones a nivel del ojo y la manifestación con mayor prevalencia en los mismos fue la queratoconjuntivitis sicca (25%), también expresaron glaucoma y episcleritis en un 14%. Un estudio similar realizado por EL-Shereef, Mohamed y Hamdy en Egipto en el año 2011, determinó que el 34.6% de los pacientes con lupus tienen algún tipo de compromiso ocular. La segunda manifestación más común en pacientes con lupus eritematoso sistémico fue la queratoconjuntivitis sicca (13.46%). El 3.8% de los pacientes tuvieron una elevación en la presión intraocular (65).

Las espondiloartropatías seronegativas representaron una pequeña porción en el estudio realizado con un total de 21 pacientes entre tres patologías: artritis psoriásica (14), espondilitis anquilosante (4) y artritis reactiva (3). De los 14 pacientes con artritis psoriásica, 2 (14.28%) presentaron cataratas, de los 4 pacientes con espondilitis anquilosante 1 tuvo

conjuntivitis (25%) y ningún paciente con artritis reactiva tuvo repercusión a nivel ocular. Estudios realizados han demostrado que la uveítis anterior es la manifestación oftalmológica más común en pacientes con espondiloartropatías seronegativas. Sampaio-Barros et al hicieron un seguimiento a 207 pacientes con espondilitis anquilosante durante 5 años, 30 pacientes con espondilitis anquilosante (14.5%) presentaron episodios de uveítis anterior (66).

El estudio realizado tuvo varias limitaciones que deben ser corregidas a futuro para poder obtener un análisis estadístico de mayor validez. Al ser un estudio retrospectivo no hubo control sobre la calidad de la historia clínica realizada a los pacientes. En un próximo estudio, sería interesante incluir variables como la fecha del diagnóstico de la enfermedad y consumo crónico de ciertos fármacos como la hidroxicloroquina y esteroides.

Otro inconveniente fue la falta de información en las historias clínicas de los pacientes. En algunos casos el diagnóstico oftalmológico no era expresado con exactitud, razón por la cual se debió dejar afuera a ciertos pacientes que cumplían con el resto de criterios de inclusión y exclusión, disminuyendo así el tamaño de la muestra a ser analizada.

Sin embargo, el principal problema fue la falta de pacientes con un diagnóstico adecuado, especialmente en cuanto a aquellos con un diagnóstico de espondiloartropatía seronegativa. El manejo de los pacientes con enfermedades reumatológicas debe ser multidisciplinario, razón por la cual deben ser revisados por un oftalmólogo al menos una vez al año. Es necesario poder recabar una mayor cantidad de estos pacientes para que los resultados puedan ser aplicados a la población general.

## ANEXOS

### ANEXO 1. CARTA DE AUTORIZACIÓN

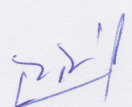
Guayaquil, 3 de abril del 2017

Sres.  
Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Médicas  
"Enrique Ortega Moreira"  
Universidad de Especialidades Espíritu Santo

De mis consideraciones:

Yo, Dr. Robin Ríos Arreaga, Jefe del Departamento de Oftalmología de la Consulta Externa del Hospital General Luis Vernaza autorizo al Sr. Erik Villacreses Díaz, estudiante de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, a realizar su trabajo de titulación de pregrado "Manifestaciones Oftalmológicas en pacientes con Enfermedades Reumáticas" en el área de mi jefatura, en el caso de que sea aceptado como interno del hospital, en el mes de Septiembre del presente año.

Atentamente,

  
Dr. Robin Ríos Arreaga  
Oftalmólogo  
Jefe del Departamento de Oftalmología  
Hospital General Luis Vernaza

H. Junta de Beneficencia de Guayaquil  
HOSPITAL LUIS VERNAZA  
-----  
Dr. Robin Rios Arreaga  
OPTALMOLOGO - CONSULTA EXTERNA  
LIBRO VI FOLIO 1902 PAG. 5631

## ANEXO 2. CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TUTOR

Guayaquil, 4 de abril del 2017

Sres.  
Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Médicas  
"Enrique Ortega Moreira"  
Universidad de Especialidades Espiritu Santo

De mis consideraciones:

Yo, Dr. Enrique Ortega Maldonado, Médico Oftalmólogo, docente de la Universidad de Especialidades Espiritu Santo, por medio de la presente, certifico mi compromiso y acepto ser tutor de la Tesis de Pregrado del estudiante Erik Enrique Villacreses Díaz, titulada "Manifestaciones Oftalmológicas en pacientes con Enfermedades Reumatológicas, Hospital Luis Vernaza 2016".

Atentamente,

EDM

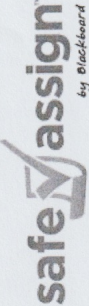
*Dr. Enrique Ortega M.*  
MIEMBRO CONSEJO RECTOR

Dr. Enrique Ortega Maldonado  
Oftalmólogo  
Docente de la Universidad de Especialidades Espiritu Santo



# ANEXO 3. REPORTE DE COINCIDENCIA (SAFE ASSIGN)

3/15/2018 SafeAssign Originality Report





ROOT - EDITH ELIZABETH LOPEZ MONTANERO  
**EDITH ELIZABETH LOPEZ MONTANERO** on Thu, May 31 2018, 5:39 PM

Submission ID: 195967745 4% match

TESIS FINAL 2.docx ①

Word Count: 9,394  
Attachment ID: 216801376 4%

*EOM*

**Dr. Enrique Ortega M.**  
MIEMBRO CONSEJO RECTOR

### Citations (11/11)

**Seleccionar fuentes y reenviar**  **Cancelar**  **Reenviar**

Desactive las fuentes de citas que desee omitir del análisis de SafeAssign durante el reprocesamiento.

- 1 Another student's paper: Author: DANIEL ANDRES REYES BAILON; Submitted: Mon, May 28 2018, 11:50 PM; Filename: Metabolismo del Gluc?geno.docx
- 2 Another user's paper
- 3 Another student's paper: Author: ERIKA GABRIELA BLUM RENDON; Submitted: Tue, Mar 27 2018, 7:43 PM; Filename: cu nuevo.docx
- 4 <http://doeplayer.es/12160485-Artritis-reumatoide-dr-mario-alberto-garza-elizondo-jefe-del-servicio-de-reumatologia.html>
- 5 <https://www.artritis-il6.es/artritis-reumatoide>
- 6 <http://www.solesdebuenosaires.org.ar/Leyes/Res-1613-2008.html>
- 7 <http://www.monografias.com/trabajos13/apunrad/apunrad2.shtml>

https://uees.blackboard.com/webapps/mdb-sa-bb\_bb60/originalityReport?paperId=216801376&course\_id=151555\_1

1/39

## ANEXO 4. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

**NOMBRE DEL ESTUDIANTE:** ERIK ENRIQUE VILLACRESES DÍAZ

**NOMBRE DEL TUTOR:** DR. ENRIQUE ORTEGA MALDONADO

**TRABAJO DE TITULACIÓN:** "MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS, HOSPITAL LUIS VERNAZA 2016"

TALLER DE ELABORACIÓN DE TESIS	ENERO 2017
ELABORACIÓN DEL PERFIL DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	FEBRERO 2017
CORRECCIÓN DEL PERFIL DEL PROYECTO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN POR ESTUDIANTES ASPIRANTES AL INTERNADO	FEBRERO - MARZO 2017
REVISIÓN DEL TEMA Y FICHA TÉCNICA (PERFIL DEL PROYECTO) COMO TRABAJO DE TITULACIÓN POR DOCENTE DE LA FACULTAD	MARZO 2017
RECEPCIÓN DEL PERFIL DEL TEMA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN CON DOCUMENTOS HABILITANTES	ABRIL 2017
APROBACIÓN DEL TEMA Y FICHA TÉCNICA COMO TRABAJO DE TITULACIÓN POR CONSEJO DIRECTIVO	ABRIL 2017
ANTEPROYECTO	
INICIO DE ELABORACIÓN DEL ANTEPROYECTO	ABRIL - MAYO - JUNIO 2017
ENTREGA DEL ANTEPROYECTO	JUNIO 2017
REVISIÓN DEL ANTEPROYECTO POR DOCENTE	JUNIO - JULIO 2017
AJUSTES DEL ANTEPROYECTO POR ESTUDIANTE	JULIO 2017
TESIS	
ELABORACIÓN FINAL DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	AGOSTO - SEPTIEMBRE - OCTUBRE - NOVIEMBRE - DICIEMBRE 2017
ENTREGA DEL BORRADOR FINAL DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	DICIEMBRE 2017
REVISIÓN DE TESIS POR DOCENTES	DICIEMBRE 2017 - ENERO 2018

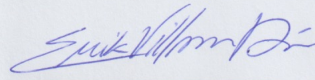


AJUSTES FINALES TESIS POR ESTUDIANTES	ABRIL - MAYO 2018
ENTREGA FINAL DE TESIS + ARTÍCULO CIENTÍFICO	JUNIO 2018
ENTREGA DE DOCUMENTOS HABILITANTES PARA SUSTENTACIÓN	JUNIO 2018
SUSTENTACIÓN	SEPTIEMBRE 2018

EOM

**Dr. Enrique Ortega M.**  
MIEMBRO CONSEJO RECTOR

Dr. Enrique Ortega Maldonado



Erik Villacreses Díaz

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatol Oxf Engl*. 2000 Dec;39 Suppl 2:3–12.
2. Yazdany J, Dudley RA, Chen R, Lin GA, Tseng C-W. Coverage for High-Cost Specialty Drugs for Rheumatoid Arthritis in Medicare Part D: PART D DRUG COVERAGE FOR RHEUMATOID ARTHRITIS. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jun;67(6):1474–80.
3. Paul Pandian V, Srinivasan R. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clin Ophthalmol*. 2015 Feb;393.
4. Preble JM, Silpa-archa S, Foster CS. Ocular involvement in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015 Nov;26(6):540–5.
5. Ali A, Samson CM. Seronegative spondyloarthropathies and the eye. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007 Nov;18(6):476–80.
6. Jabs DA, Mudun A, Dunn JP, Marsh MJ. Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):469–476.
7. Peponis V, Kyttaris VC, Tyradellis C, Vergados I, Sitaras NM. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a clinical review. *Lupus*. 2006;15(1):3–12.
8. Zagora SL, McCluskey P. Ocular manifestations of seronegative spondyloarthropathies: *Curr Opin Ophthalmol*. 2014 Nov;25(6):495–501.
9. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Dec;36(3):182–8.
10. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Feb;39(4):257–68.
11. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2012 Aug;38(3):441–76.



12. Bijlsma JWW, European League against Rheumatism, editors. EULAR textbook on rheumatic diseases. Second edition. London, UK Kilchberg: BMJ Publishing Group Ltd; 2015. 1437 p.
13. Isaacs J, Moreland L. Fast Facts: Rheumatoid Arthritis [Internet]. Second Edition. Oxford: Health Press; 2011 [cited 2017 Jun 14]. Available from: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/norquest-ebooks/detail.action?docID=744447>
14. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205–2219.
15. Huizinga TWJ, Amos CI, van der Helm-van Mil AHM, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3433–8.
16. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2017 Apr 27 [cited 2017 Jun 15]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00281-017-0627-z>
17. Cope AP, Schulze-Koops H, Aringer M. The central role of T cells in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(5):S4.
18. Silverman GJ, Carson DA. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(4):S1.
19. Bugatti S, Vitolo B, Caporali R, Montecucco C, Manzo A. B Cells in Rheumatoid Arthritis: From Pathogenic Players to Disease Biomarkers. *BioMed Res Int*. 2014;2014:1–14.
20. Kinne RW, Bräuer R, Stuhlmüller B, Palombo-Kinne E, Burmester G-R. Macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2000;2(3):189.
21. Iwanaga T, Shikichi M, Kitamura H, Yanase H, Nozawa-Inoue K. Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint. *Arch Histol Cytol*. 2000 Mar;63(1):17–31.
22. Ishikawa H, Hirata S, Saura R. Rheumatoid pannus formation: synovial cell attachment to the surface of cartilage. *Jpn J Rheumatol*. 1998;8(3):213–223.

23. Sato K, Takayanagi H. Osteoclasts, rheumatoid arthritis, and osteoimmunology. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(4):419–426.
24. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*. 1998 May;27 Suppl 1:S18-24.
25. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(5):251–259.
26. Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, Homer RJ, Matthay RA. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 2010 Sep;31(3):451–78.
27. Schreiber J, Koschel D, Kekow J, Waldburg N, Goette A, Merget R. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Eur J Intern Med*. 2010 Jun;21(3):168–72.
28. Mellana WM, Aronow WS, Palaniswamy C, Khera S. Rheumatoid arthritis: cardiovascular manifestations, pathogenesis, and therapy. *Curr Pharm Des*. 2012;18(11):1450–6.
29. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Mar 31;11(7):390–400.
30. Sayah A, English JC. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Aug;53(2):191-209-212.
31. Brooklyn T. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ*. 2006 Jul 22;333(7560):181–4.
32. Polanská V, Hlinomazová Z, Fojtík Z, Nemeč P. [Dry eye syndrome in rheumatoid arthritis patients]. *Ceska Slov Oftalmol Cas Ceske Oftalmol Spolecnosti Slov Oftalmol Spolecnosti*. 2007 Nov;63(6):422–30.
33. Beckman K, Luchs J, Milner M. Making the diagnosis of Sjogrens syndrome in patients with dry eye. *Clin Ophthalmol*. 2015 Dec;43.
34. Herrera-Esparza R, Avalos-Diaz E. Infliximab treatment in a case of rheumatoid scleromalacia perforans. *Reumatismo*. 2009;61(3):212–215.
35. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315–24.

36. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569–81.
37. Kirwan JR, Bijlsma JWJ, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD006356.
38. Bijlsma JWJ. Disease control with glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2012 Jun;51 Suppl 4:iv9-13.
39. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD002047.
40. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2005;65(13):1825–49.
41. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 May 16;1–16.
42. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum.* 2013 Mar;65(3):753–63.
43. Ramos PS, Brown EE, Kimberly RP, Langefeld CD. Genetic Factors Predisposing to Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Semin Nephrol.* 2010 Mar;30(2):164–76.
44. Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, Caeiro F, Massardo L, Villa AR, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52(4):1138–47.
45. Javierre BM, Fernandez AF, Richter J, Al-Shahrour F, Martin-Subero JI, Rodriguez-Ubrevia J, et al. Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus. *Genome Res.* 2010 Feb;20(2):170–9.
46. Barbhaiya M, Costenbader KH. Ultraviolet radiation and systemic lupus

erythematosus. *Lupus*. 2014 May;23(6):588–95.

47. Bukhari M. Drug-induced rheumatic diseases: a review of published case reports from the last two years. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Mar;24(2):182–6.

48. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2539–49.

49. Choi J, Kim ST, Craft J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus?an update. *Curr Opin Immunol*. 2012 Dec;24(6):651–7.

50. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*. 2003 Jul;56(7):481–90.

51. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica*. 2011;6(4):330.

52. Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1988 Apr;14(1):99–116.

53. Miner JJ, Kim AHJ. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Feb;40(1):51–60.

54. Mittoo S, Fell CD. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014 Apr;35(2):249–54.

55. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000078.

56. Silpa-archa S, Lee JJ, Foster CS. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):135–41.

57. Zochling J, Smith EUR. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6):747–56.

58. Tam L-S, Leung Y-Y, Li EK. Psoriatic arthritis in Asia. *Rheumatol Oxf Engl*. 2009 Dec;48(12):1473–7.

59. Ronneberger M, Schett G. Pathophysiology of Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Oct;13(5):416–20.

60. Rojas-Vargas M, Munoz-Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Almodovar R, et al. First signs and symptoms of spondyloarthritis--data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatology*. 2009 Jan 30;48(4):404–9.
61. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol*. 1999 Jul;11(4):244–50.
62. Olivieri I, Barozzi L, Pierro A, De Matteis M, Padula A, Pavlica P. Toe dactylitis in patients with spondyloarthropathy: assessment by magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 1997 May;24(5):926–30.
63. Selmi C. Diagnosis and classification of autoimmune uveitis. *Autoimmun Rev*. 2014 May;13(4–5):591–4.
64. Punjabi OS, Adyanthaya RS, Mhatre AD, Jehangir RP. Rheumatoid Arthritis Is a Risk Factor for Dry Eye in the Indian Population. *Ophthalmic Epidemiol*. 2006 Jan;13(6):379–84.
65. EL-Shereef RR, Mohamed AS, Hamdy L. Ocular manifestation of systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2013 Jun;33(6):1637–42.
66. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Bonfiglioli R, Bértolo MB, Samara AM. Characterization and outcome of uveitis in 350 patients with spondyloarthropathies. *Rheumatol Int*. 2006 Oct;26(12):1143–6.