



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

*"MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS AL MOMENTO DEL
DIAGNÓSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO"*

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. DARÍO VARGAS TORRES

ASESORES:

DR. JOSÉ ALFREDO ALFARO MEJÍA

DRA. MERCEDES YOLANDA LÓPEZ NOVELO



MÉXICO D.F. 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I Resumen	4
II Introducción	6
III Material y Métodos	16
IV Resultados	18
V Discusión	22
VI Conclusiones	25
VII Bibliografía	26
VIII Anexos	33

I. RESUMEN:

Manifestaciones Oftalmológicas al Momento del Diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico

Objetivo: Determinar la frecuencia de las manifestaciones oftalmológicas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico al momento del diagnóstico.

Material y métodos: En este estudio descriptivo, prospectivo y observacional se captaron 36 pacientes con LES basados en los criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología. Un experto Neurooftalmólogo valoró a los pacientes. Se recabó información de las manifestaciones oftalmológicas al momento del diagnóstico del LES. Los hallazgos clínicos y de laboratorios en los pacientes con manifestaciones oftalmológicas fueron comparados con aquellos que no tuvieron afección ocular.

Resultados: 36 pacientes con LES fueron detectados durante un año; 16 pacientes fueron incluidos en este estudio. Las manifestaciones oftalmológicas se encontraron en 4 de 16 pacientes. Todas las pacientes eran mujeres, sus edades iban de los 23 a los 51 años (media 31.5 años). El transcurso del LES fue de 2 a 10 meses (media de 4.75 meses). Las manifestaciones oftalmológicas fueron: desprendimiento de retina, blefaritis, queratitis puntiforme, quemosis bilateral, escotoma central y atrofia óptica.

Conclusiones: La frecuencia de las manifestaciones oftalmológicas en los pacientes al momento del diagnóstico de LES fue del 25%. La manifestación oftalmológica más severa en estos pacientes fue maculopatía asociada a desprendimiento de retina la cual no respondió al tratamiento. El resto de las manifestaciones oftalmológicas presentaron respuesta completa al tratamiento. La terapéutica más frecuente fue la ciclofosfamida intravenosa sola o en combinación con bolos intravenosos de metilprednisilona.

Palabras claves: Lupus eritematoso sistémico, manifestaciones oftalmológicas, frecuencia.

I. SUMMARY

Ophthalmology Manifestations in the Moment of Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus

Objective: To determine frequency of ophthalmology manifestations in patients with SLE in the moment of diagnosis.

Material and methods: A prospective, descriptive and observational study was made in 36 patients in the moment of diagnosis of SLE, based on the presence of features listed by the American College of Rheumatology classification criteria (ACR). One expert neuroophthalmologist examined to each patient. Collected information of the clinical and laboratory findings in the patients with ophthalmology manifestations of SLE and those without were compared.

Results: 36 patients with SLE were seen during one year; 16 had inclusion criteria. Ophthalmology manifestations were found in 4 of 16 patients. All patients were women, their ages ranged from 23 to 51 years (mean 31.5 years). The disease duration ranged from 2 to 10months (mean 4.75months). Ophthalmology manifestations included were: Exudative retinal detachment, blepharitis, mild punctate keratitis, conjunctival lesions, central scotoma, optic atrophy.

Conclusions: The frequency of ophthalmology manifestations in patients in the moment of diagnosis of SLE in this study was of 25%. The most severe ophthalmology manifestation in the moment of diagnosis of SLE was exudative retinal detachment in one patient without response to treatment. Blepharitis, puntiforme keratitis, conjuntival lesions and central scotoma show complete response to treatment. Intravenous cyclophosphamide alone or in combination with boluses of methylprednisolone was the main treatment.

Key words: Systemic lupus erythematosus, ophthalmology manifestations, frequency.

II. INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria multi-sistémica crónica autoinmune, la cual en el transcurso de su evolución se caracteriza de manera invariable por la presencia de anticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo celular¹. Si bien se ha avanzado en el conocimiento de la enfermedad, aún su causa es desconocida. Se ha reportado que el factor genético puede contribuir en la génesis de la enfermedad,^{2,3} así como factores de riesgo como los ambientales,⁽⁴⁻⁸⁾ infecciosos,^(9,10) ,endócrinos¹¹⁻¹⁴ e inclusive algunos fármacos.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Dicha asociación también se ha encontrado en la población Mexicana.¹⁸ Las manifestaciones clínicas pueden ser variadas, involucrando a diversos órganos y sistemas y muchas de las presentaciones clínicas parecen estar asociadas con la presencia de diferentes anticuerpos antinucleares y marcadores genéticos. El curso clínico está marcado por remisiones espontáneas y recaídas. La severidad puede variar desde un trastorno episódico leve a una enfermedad rápida y fulminante, que puede poner en riesgo la función del órgano y la vida.

Antecedentes Históricos

La palabra “lupus” proviene del término latino que significa “lobo”; este nombre se le dio a esta enfermedad a principios de siglo XX, por las similitudes con las lesiones producidas por la mordedura del lobo. Aunque ya existían descripciones como las realizadas por Hipócrates, con el nombre de “herpes estiómenos”; se cree que correspondían a casos de lupus.¹⁹

No fue sino hasta 1828 cuando el médico dermatólogo francés Biewtt, describió, por primera vez la forma localizada y benigna del lupus discoide. En 1851, Cazenave también dermatólogo francés, describió la forma como "lupus eritematoso" por la coloración rojiza de las lesiones. En 1875 el médico vienés Hebra y Kaposi, publicaron descripciones completas de las lesiones de la piel de éstos pacientes y sugieren la posibilidad de afección de los órganos internos. De 1895 a 1903, el médico canadiense William Osler, trabajando en la Universidad de John Hopkins, en una serie de 3 publicaciones describió en forma muy amplia y completa la participación de órganos internos y los correlacionó con las

descripciones de sus antecesores los dermatólogos, siendo hasta entonces una de las publicaciones más importantes del lupus como enfermedad multi-sistémica.

En 1932 la Dra. Marion W. Ropes inició la primera clínica de artritis en el Hospital General de Massachusetts en Boston, con interés especial en lupus. En 1941 el Dr. Paul Klemperer del Hospital Mount Sinai de Nueva York, publicó las lesiones anatómo-patológicas en este tipo de pacientes y acuñó por primera vez el término de "Enfermedades de la Colágena" en donde incluía el lupus como enfermedad prototipo. Sin embargo fue hasta 1981 que se le dio el nombre de Lupus Eritematoso Sistémico (LES).²⁰ En el año 1946 el descubrimiento de la célula LE por el Dr. Malcolm Hargraves en la médula ósea de un paciente con lupus en la clínica Mayo, marcó el inicio de la era productiva en la investigación en lupus eritematoso sistémico y sus observaciones fueron publicadas en 1948. Un año más tarde, el Reumatólogo Phillip Hench también de la Clínica Mayo descubrió la cortisona, la cual se usa con gran éxito en pacientes con artritis reumatoide y posteriormente en lupus eritematoso sistémico. Este descubrimiento lo hizo merecedor del premio Nóbel en Medicina. Con respecto a la afección ocular como primera manifestación de LES es poco común, sólo cerca del 4% de los casos con vasculitis retiniana.

Epidemiología

La prevalencia del lupus eritematoso sistémico varía alrededor del mundo ya que está influenciada por muchos factores, incluyendo género, raza, y predisposición genética. En los Estados Unidos de Norteamérica y en el norte de Europa, la prevalencia es cerca de 40 por 100 000 habitantes. Parece ser que existe una mayor incidencia en afroamericanos y en hispanos que en otras poblaciones, inclusive con una mayor severidad para estos grupos étnicos, aunque pudiera estar asociado a factores socio-económicos.²¹ La prevalencia en niños (LES juvenil) y ancianos (LES de inicio tardío) es aproximadamente 1 por 100 000 habitantes, con una relación mujer-hombre de 3:1.⁽²²⁻²⁴⁾

Cerca del 80% de los casos ocurren en mujeres durante la edad fértil. La incidencia reportada en los EUA en mujeres entre los 25 y 34 años, fue reportada de 20 casos por 100 000 habitantes/año.²⁴ En México no hay muchos datos al respecto, sin embargo en el

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza” se reportó una incidencia anual de 90 casos.²⁵

Características clínicas

El LES es una enfermedad multisistémica, por lo tanto puede afectar prácticamente a cualquier órgano ya sea de manera aislada o simultánea. Es de suma importancia conocer las diversas formas de presentación clínica del LES para su diagnóstico, inicialmente utilizando los 11 criterios diagnósticos establecidos por la American College of Rheumatology(ACR) en 1982.²⁶ La presencia de 4 ó más de estos criterios en forma simultanea o en momentos diferentes durante el curso de la enfermedad establecen el diagnóstico de LES. La sensibilidad y especificidad global para más de 4 de ellos es del 96%.²⁷ Las manifestaciones sistémicas incluyen manifestaciones comunes e inespecíficas como la anorexia, malestar general y astenia usualmente presentes en todos los pacientes, la fiebre se puede presentar hasta en un 90% de los casos, la perdida de peso se puede encontrar entre un 66 y un 85%.^(27,28) De acuerdo a las manifestaciones locales encontramos que la artritis es la manifestación más común de LES. Las manifestaciones membranocutáneas en el LES son variables, por lo que el eritema malar (alas en mariposa) se presenta en un tercio de los pacientes. La mayoría de los pacientes con exantema eritematoso cutáneo subagudo suele presentar anticuerpos al antígeno Ro, y un bajo riesgo de manifestaciones severas de LES como la nefritis.²⁹

La afección renal grave ocurre en menos de un tercio de los pacientes con LES,³⁰ sin embargo son determinantes pronósticos importantes. Existe variabilidad en la evolución de los subtipos de nefritis lúpica definidos por la Organización Mundial de la Salud,³¹ aunque se ha documentado que mientras mayor sea la extensión y la severidad de la inflamación glomerular peor es el pronóstico.³² El LES puede afectar a las estructuras oculares y/o al sistema visual en más de un tercio de los pacientes.³³

Manifestaciones oftalmológicas en LES

Las manifestaciones oculares del LES fueron estudiadas por Gold y colaboradores en los 70's encontrando que las manifestaciones oculares del LES ocurrían mucho más frecuente

en los pacientes con mayor severidad de la enfermedad que en aquellos pacientes con una variante leve o aquellos que se encontraban en remisión.³⁴

Encontraron que las manifestaciones oculares del LES más frecuentes son hemorragias retinianas y exudados algodonosos. Otros hallazgos fueron los cruces arteriovenosos, adelgazamiento arteriolar, edema de retina, papiledema, exudados duros retinianos y microaneurimas.³⁴ En 1932, Golstein y Wexler reportaron un caso de una joven de 23 años con probable diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en el que existía adelgazamiento de la arteria retiniana y perivasculitis.³⁵ Cordes y Aiken en 1947, reportaron una correlación clinicopatológica en un paciente con LES, se observaron venas dilatadas irregulares en calibre, con engrosamiento perivascular y pequeñas ramas venosas aisladas trombosadas, con arteriolas adelgazadas irregulares, con algunas áreas con oclusión completa.³⁶ En 1973, Pfaffenbach y Hollenhorst describieron a dos jóvenes con LES cuyas retinas se encontraron áreas de infartos retinianos debido a oclusión de las arteriolas.³⁷

El curso de la enfermedad es altamente variable con remisiones entre exacerbaciones, por lo que la evaluación de la actividad de la enfermedad por un índice de actividad validado puede ayudar en el monitoreo para proveer bases fidedignas para el tratamiento. Los problemas oftalmológicos pueden ser una parte importante para la determinación de la actividad de la enfermedad, por lo tanto, ya fue contemplada en la última versión del British Isles Lupus Assessment Group Index of disease activity (BILAG 2004).³⁸

Es importante reconocer los síntomas referidos por el paciente, en especial aquellos asociados al dolor que suelen aparecer en relación a enfermedades del segmento anterior (externos), mientras que una pérdida de la agudeza visual, usualmente indica una alteración en el segmento posterior, lo que nos debe alertar para derivar al paciente para que el especialista oftalmólogo realice una valoración más detallada.

Como se mencionó previamente prácticamente cualquier estructura ocular se puede ver encontrar afectada por el LES.

Enfermedad ocular externa

La afección de la piel periocular en el LES es común y usualmente sub-diagnosticado. Inclusive hay reportes en donde mediante inmunofluorescencia directa de la piel se muestra depósito de inmunoreactantes en la membrana basal en el 80% de la superficie

afectada en pacientes con LES; con una prevalencia de 42% en pacientes con LES y 50% en pacientes con lupus eritematoso cútaneo crónico.³⁹

El significado de este hallazgo se desconoce en términos de pronóstico y patogénesis pero puede ser útil en confirmar el diagnóstico si otros diagnósticos diferenciales surgen como por ejemplo el pénfigo. Clínicamente podemos encontrar blefaritis con cicatrización y madarosis. En biopsia de los márgenes del párpado de estos pacientes se han reportado edema, atrofia epidermal, engrosamiento de la membrana basal, licuefacción de las células basales y un infiltrado celular denso.⁴⁰ En estos pacientes el diagnóstico diferencial debe hacerse con blefaritis crónica, la cual es más común.

Enfermedad del sistema lagrimal

La manifestación ocular más frecuente en el LES es el síndrome de ojo seco (keratoconjuntivitis sicca) la cual se puede encontrar hasta en un 30% de los pacientes con LES.⁴¹ Los síntomas suelen ser enrojecimiento, sensación de cuerpo extraño, irritación secundario a una deficiente lubricación de las estructuras oculares.

La prueba de Schirmer es útil para evaluar la producción lagrimal. Es frecuente que estas manifestaciones en estos pacientes se encuentren asociados al síndrome de Sjogren.⁴²

Enfermedad Orbitaria

La inflamación orbitaria aguda y la miositis orbitaria son manifestaciones raras de LES,⁴³ así como la proptosis secundaria a estas.⁴⁴⁻⁴⁵ Más raro aún, es el síndrome isquémico ocular con inflamación orbital la cual se puede manifestar en la evolución como una uveítis anterior fibrosa, keratitis marginal, epiescleritis, edema conjuntival bilateral, hemorragias subconjuntivales, y proptosis, restricción de los movimientos oculares, edema corneal, neovascularización del iris y aumento de la presión intraocular. Dichas manifestaciones oftalmológicas pueden ser secundarias a la vasculítis de los vasos involucrados en la estructura del globo ocular, la limitación de los músculos oculares es secundaria a la restricción mecánica. P Stavrou, P I Murria en el 2002 reportaron el caso de una paciente femenina de 73 años con LES quien desarrollo el síndrome isquémico ocular bilateral en asociación con inflamación orbital llevando a la paciente a una pérdida de la agudeza visual. Tanto la proptosis, el edema conjuntival y de párpados, mejoraron con la

inmunosupresión, no así la agudeza visual. La pérdida de la agudeza visual irreversible estuvo en relación con la disfunción del nervio óptico debido a isquemia, compresión por la inflamación orbitaria y/o secundaria al incremento de la presión intraocular.⁴⁶

Enfermedad del Segmento Anterior

Enfermedad Corneal

Las alteraciones corneales puede ser una de las manifestaciones oculares que pueden acompañar al paciente con LES. La queratitis puntiforme superficial puede observarse hasta en un 80% de los pacientes con LES, aún cuando la prueba de Schirmer es normal.⁴⁷ Una de las explicaciones se centra en las semejanzas histológicas entre el tejido articular y el uveal, por el contenido (colágena 1) y ya que el tejido de la uvea esta estrechamente relacionado con el segmento posterior de la cornea.

De manera inicial fue Ten Doesschate quien describió un caso de queratitis superficial en un paciente con lupus eritematoso, discoide en 1956, en el mismo año; Contardo quien estudio cambios oculares en 200 pacientes con enfermedades de la colágena, describió las lesiones corneales como: úlceras corneales recurrentes, queratoconjuntivitis sicca y queratitis superficial o profunda. La queratitis apareció en tres formas; queratitis disciforme (epitelial y estromal), queratoconjuntivitis sicca y queratopatía en banda).

En 1964, Halmay and Ludwig describieron una queratitis profunda blanco-grisácea disciforme, de aspecto granular, aparentemente con alteración de la membrana de Descemet. Estuvo asociado la uveitis a un paciente con LES, con manifestaciones cutáneas y oculares.⁴⁸ Clínicamente se manifiesta con dolor, pérdida de la transparencia corneal, lagrimeo constante y con discreta hiperemia.

En algunas vasculitis sistémicas se ha descrito la presencia de queratitis ulcerosa periférica y se ha sugerido como marcador de actividad de dicha enfermedad.⁴⁹

Enfermedad epiescleral y escleral

La escleritis anterior suele manifestarse como un enrojecimiento debido a la inyección de los vasos epiesclerales profundos, a menudo se observa por debajo del párpado, por lo que en ocasiones es necesario invertir el párpado para observarlo, se asocia de manera

invariable a dolor intenso ocular, usualmente unilateral. La escleritis posterior suele ocasionar visión borrosa sin enrojecimiento e inclusive diplopia.⁵⁰ La epiescleritis al contrario de la escleritis suele ser autolimitado y el enrojecimiento se debe a una inyección de los vasos superficiales. Ambas se pueden presentar en el LES. El hecho de encontrar escleritis en un paciente con LES puede ser indicativo de actividad de la enfermedad. La escleritis puede ocasionar ceguera, por lo que es una urgencia oftalmológica. Ante la sólo sospecha se debe de referir a un oftalmólogo.

Enfermedades del Segmento Posterior

Enfermedad retiniana

La severidad de la afección retiniana puede ser un fuerte indicador de inflamación sistémica, actividad de la enfermedad y control de la enfermedad en LES.^{51,52} La incidencia de la retinopatía en LES reportados en la literatura es de 7-26%.⁵³ Osamu y cols reportaron la incidencia de retinopatía en 10% de 69 pacientes, los anticuerpos anticardiolipina IgG (IgG aCL) se detectaron en el 43% de los pacientes estudiados con LES y sólo el 86% de los pacientes con retinopatía.⁵⁴ Los anticuerpos antifosfolipido representan un grupo heterogeneo de anticuerpos en contra de las proteínas unidas a fosfolípidos o sus complejos con fosfolípidos aniónicos. Dichos anticuerpos antifosfolipidos están relacionados con trombosis venosa, arterial y perdidas fetales.⁵⁵ A nivel ocular, de manera típica se pueden encontrar microangiopatía con hipoperfusión capilar, microtrombosis y vasculopatía mediada por complejos inmunes. Esto puede producir ceguera una vez que ocurre neovascularización hasta en un 40% en algunas revisiones acerca de retinopatía vaso-oclusiva en LES.⁵⁶ Las manifestaciones clínicas pueden variar desde pacientes asintomáticos en casos leves, hasta la pérdida de la visión en casos graves, algunas otras alteraciones como distorsiones visuales, defectos de campo se pueden presentar. Las manifestaciones más severas suelen estar asociadas al síndrome de anticuerpos anti-fosfolipidos (SAAF).⁵⁷

En México, en un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal de 8 pacientes con SAAF, 6 pacientes iniciaron su padecimiento con alguna manifestación neurooftalmológica, y el campo visual se encontró alterado en 5%.⁵⁸ La presentación unilateral de la neuropatía óptica es más frecuente en la enfermedad focal, el cual se presenta en pacientes con SAAF asociado a LES.⁵⁹

La retinopatía lúpica de manera usual se presenta como una microangiopatía con hipoperfusión capilar, manchas algodinosas, hemorragias retineales, exudados centrales, congestión venosa, borramiento de papila y edema macular. Se puede asociar a vasculitis sistémicas. Las manifestaciones más severas corresponden a la retinopatía vaso-oclusiva, en la que existen oclusiones de arteriolas retinianas y de manera ulterior infartos retinianos, además del hecho, de que la afección simultánea a sistema nervioso central ocurre más frecuente en aquellos pacientes con afección retiniana que aquellos que no la tienen (70%).⁶⁰⁻⁶² Otras manifestaciones en retina incluyen cambios pigmentarios (pseudos retinitis pigmentosa) y desprendimiento retiniano exudativo secundario a enfermedad coroidea.

Cabe mencionar que la vasculitis retiniana como primera manifestación de LES es poco común, representando en un 4% de los casos⁶³

Desde el punto de vista histológico, la vasculitis o microembolismos de las arteriolas retinianas pueden causar destrucción de la pared de los vasos o de las fibras neuronales, dando lugar a la formación de manchas algodinosas y exudados duros.⁶⁴ Precisamente el hallazgo más frecuente en el segmento posterior corresponde a los exudados algodinosos en la retina, que puede ir de un 3-28%.⁶⁵

Se ha observado formación de cuerpos citoides que en secciones fijados con hematoxilina y eosina, se ven como estructuras esféricas o piriformes eosinofílicas con un núcleo rojo y un diámetro en promedio de 25 micras; las agregaciones de al menos una docena pueden ser visibles a la exploración oftalmológica como exudados blandos, localizados en las capas de las fibras nerviosas de la retina, sin embargo no se ha demostrado que todos los exudados blandos correspondan a cuerpos citoides. Los cuerpos citoides tienen un alto contenido de mucopolisacárido. La formación de cuerpos citoides ocurre también en retinopatía hipertensiva y diabética. De cualquier forma, la presencia de cuerpos citoides está relacionado a daño endotelial, con la subsecuente incremento de la permeabilidad, facilitando el paso de mediadores inmunológicos de diversas enfermedades sistémicas como en el LES. La angiografía fluoresceínica puede ser de utilidad en diferenciar la retinopatía lúpica de una retinopatía hipertensiva al encontrar cambios inflamatorios perivasculares en la primera de ellas. La presencia de cuerpos citoides se ha relacionado a actividad de LES (Cuadro 1)

Cuadro 1
 Índice de Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico. SLEDAI

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir l. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Ulceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	

Enfermedad Coroidal

La afección del epitelio pigmentado de la retina y la coroides no es frecuente. Jabs y cols. describieron alteraciones oculares en 6 pacientes con LES, manifestado por elevaciones serosas del epitelio pigmentado retiniano y retina sensoria. Todos los pacientes presentaban enfermedad activa del LES, 4 de los pacientes presentaron alteración de la macula y pérdida de la visión aunque sólo en 1 paciente se encontró una perfusión coroidea retrasada.⁶⁶ La ceguera por afección coroidal secundario a LES es probable que sea subdiagnosticado como causa. Mediante angiografía del fondo con fluoresceína y indocianina verde a menudo se demuestra enfermedad no detectable a la exploración física. Se ha reportado glaucoma de ángulo cerrado como manifestación inicial de LES secundario a derrame coroideo.⁶⁷ La coroidopatía lupica es rara, pero es una entidad bien descrita, la cual esta asociada a coroidopatía isquémica bilateral,⁶⁸ desprendimiento de retina serosa, infartos coroideos y presencia de membranas neovasculares.⁶⁹

Enfermedad Neuro-oftálmica

Enfermedad del nervio óptico

La neuropatía óptica esta asociada con enfermedades autoinmunes como la poliarteritis nodosa,⁷⁰ vasculitis de Churg-Strauss,⁷¹ Enfermedad de Behcet,⁷² etc. La incidencia de la neuropatía óptica en LES esta calculada en cerca del 1%.⁷³ Se ha reportado en una serie de casos la quiasmopatía secundario a LES como manifestación inicial de la misma.⁷⁴ Otras manifestaciones en el LES incluyen: neuritis óptica, neuro-oftalmopatía isquémica (anterior o posterior), la cual se caracteriza por pérdida de la visión unilateral asociado con dolor ocular intenso, el cual se exagera con los movimientos oculares.⁷⁵ En contraste con la neuritis óptica, la neuropatía óptica en el LES típicamente se presenta con pérdida de la visión, bilateral e indolora asociado con un defecto de campo altitudinal agudo, con o sin inflamación de la papila óptica. Esto se debe a oclusión de los pequeños vasos de las fibras nerviosas óptica, lo que produce desmielinización en los casos leves ó inclusive necrosis en los casos más severos. La neuropatía óptica unilateral refleja más bien un proceso oclusivo y puede estar asociado a anticuerpos antifosfolípidos.⁷⁶ En pacientes con neuropatía óptica debido a mecanismo inflamatorio como en el caso de LES, en quienes el daño axonal es más severo, el tratamiento con esteroides intravenosos y pulsos de ciclofosfamida pueden ayudar a incrementar el pronóstico visual.⁷⁷

III. MATERIAL Y METODOS

El estudio fue descriptivo, observacional, prospectivo, transversal (por la medición del fenómeno en el tiempo) y abierto (por la ceguera en la aplicación y evaluación de las maniobras) y se llevó a cabo en el Departamento Clínico de Medicina Interna de la UMAE Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, el cual es una unidad hospitalaria de tercer nivel que atiende a personal derechohabiente del norte de la Ciudad de México y parte de los Estados de México e Hidalgo. La evaluación se realizó en el consultorio de Neuro-oftalmología de la consulta externa. El grupo de estudio fue seleccionado del servicio de Medicina Interna de acuerdo a lo siguiente: Criterios de inclusión: pacientes de reciente diagnóstico de LES (menos de 1 año del inicio del padecimiento de los síntomas y/o signos) y aquellos que firmaron la carta de consentimiento informado. Criterios de no inclusión: personas con diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, insuficiencia renal, hepática, cardíaca, entre otras ó con otra patología inflamatoria actual como: leucemias, carcinomatosis, septicemia. Los criterios de exclusión fueron los sujetos que no aceptaron continuar en el estudio o que no acudieron a completar su estudio. Por tratarse de un estudio descriptivo, no se requirió de fórmula para cálculo del tamaño de la muestra.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

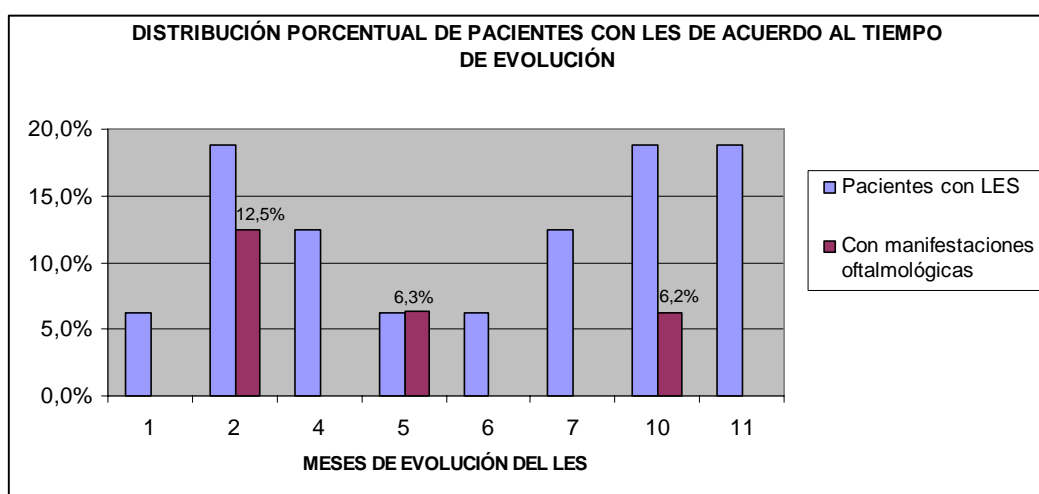
Se estudiaron a los derechohabientes referidos de su Hospital General de Zona. El diagnóstico de LES se estableció por el personal médico de la unidad en el momento del internamiento al servicio de medicina Interna (o al ser valorado en consulta externa) de nuestro hospital. El diagnóstico de lupus eritematoso sistémico se estableció de acuerdo a 4 ó más de los 11 criterios diagnósticos establecidos por la American College of Rheumatology. Una vez cumpliendo con los criterios de selección previamente descritos, los sujetos en estudio fueron enviados durante el transcurso de la semana subsecuente para su valoración al servicio de Neurooftalmología en un horario de 9-14hrs de Lunes a Viernes. Para la valoración neuro-oftalmologica, se requirió de dilatación pupilar para una adecuada exploración ocular, por lo que previo a la valoración, se firmó carta de consentimiento informado. Los datos obtenidos de dicha valoración fueron recabados mediante la hoja de recolección de datos para posteriormente incorporarlos a la base de datos destinada para fines de este estudio. Una vez obtenidos los datos, se correlaciono la presencia o ausencia de la manifestaciones oftalmológicas, con el grado de actividad del LES de acuerdo a SLEDAI, así como el grado de afección y severidad a otros órganos.

ANALISIS DE DATOS:

A las variables medidas con escala nominal, se determino frecuencias absolutas y porcentajes. A las variables medidas con escala cuantitativa con distribución normal se calculo promedio y desviación estándar. La contrastación de las diferencias se realizó mediante la comparación de promedios para muestras con la t de student. Para buscar la asociación entre variables categóricas se utilizó la prueba de chi cuadrada. Se consideró como estadísticamente significativo el valor menor o igual a 0.05.

IV. RESULTADOS

En nuestro estudio se identificaron a 36 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de reciente diagnóstico (menos de un año de evolución del inicio de la sintomatología), durante un año; de los cuales sólo 16 sujetos cumplieron con los criterios de inclusión descritos previamente. El grupo de estudio restante con criterios de no inclusión fueron aquellos con enfermedades sistémicas ya detectadas previamente, como hipotiroidismo (2), diabetes mellitus tipo 2 (3), hipertensión arterial sistémica (9), insuficiencia renal crónica (4) y dos más se excluyeron por no acudir a la valoración del servicio de Neuroftalmología. La edad promedio del grupo en estudio fue de 32.8 años, (17-65años) el 75% correspondieron a población femenina. El 25% del grupo seleccionado con lupus eritematoso sistémico de reciente diagnóstico presentaron manifestaciones oftalmológicas (Grafica 1).



Las manifestaciones oftalmológicas fueron: queratitis puntiforme bilateral, blefaritis bilateral, quemosis bilateral y exoftalmos bilateral asociado a maculopatía bilateral con desprendimiento serosos de retina en el polo posterior (bilateral) con zonas múltiples de hiperfluorescencia y atrofia papilar, diplopía y disminución de la agudeza del ojo izquierdo asociado a escotoma central del ojo izquierdo. El grupo con manifestaciones oftalmológicas fueron del sexo femenino. Las manifestaciones más graves fueron en jóvenes con un promedio de edad de 26 años, con una evolución del lupus eritematoso

sistémico de 4.75meses (2-10meses). Las manifestaciones oftalmológicas más graves se relacionaron con puntaje mayor de SLEDAI. (Tabla 1)

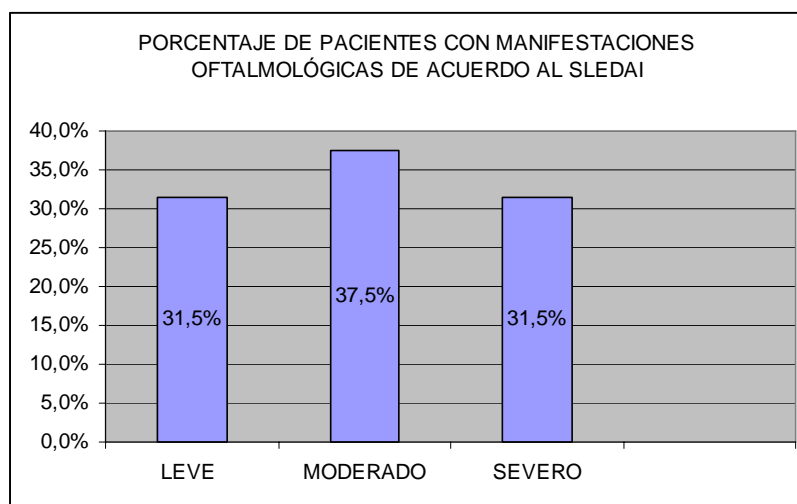
Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes con LES

Pacientes (16)			
Edad años	Sexo	SLEDAI	Manifestaciones oftalmológicas
51	F	28	Queratitis Puntiforme
33	F	10	
36	M	10	
19	F	7	
23	F	8	Blefaritis bilateral
44	F	10	
17	F	8	
48	M	12	
35	F	22	
65	F	8	
25	F	8	
19	M	26	
25	F	26	Maculopatía bilateral Desprendimiento seroso de retina bilateral Palidez papilar bilateral Quemosis bilateral Exoftalmos bilateral
26	F	12	
27	F	38	Escotoma central em OI
33	M	16	

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (Índice de Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico)

OI= Ojo izquierdo

El promedio en el puntaje del SLEDAI en el grupo con afección ocular fue de 25 (8-38 puntos). El promedio del puntaje SLEDAI en el grupo sin manifestaciones oftalmológicas fue de 12.41 (7-26). En el 100% del grupo con LES de reciente diagnóstico y con manifestaciones oftalmológicas presento afección mucocutanea, el 75% tuvo afección articular y del sistema nervioso central. La afección de serosas más frecuente fue la presencia de derrame pericardico documentado mediante ecocardiograma en el 50%. Las manifestaciones más graves oftalmológicas se observo en aquellos con afección simultánea en serosas, a nivel mucocutaneo, articular y a nivel del sistema nervioso central.



SLEDAI LEVE : < 10 puntos MODERADO: 10-20 puntos SEVERO: > 20 puntos

La afección a nivel sistema nervioso central se detectó en tres de los cuatro pacientes (75%) con manifestaciones oftalmológicas. Uno de ellos presentó enfermedad vascular cerebral del tipo isquemia de la región frontal izquierda, parietal y occipital de manera bilateral, detectado mediante SPECT cerebral con dosis de 30mCi ECD^{-99m} Tc, manifestado clínicamente por hemiparesia fasciocorporal derecha y síndrome orgánico cerebral (trastornos de la conducta con lenguaje incongruente, ilógico). La segundo sujeto presentó trastorno afectivo orgánico y la tercera crisis convulsivas parciales simples, asociado a cefalea persistente, con afección del nervio craneal VII Y V, clínicamente manifestado por parálisis facial derecha. El sujeto con la afección oftalmológica más severa en el segmento posterior (quemosis bilateral y exoftalmos bilateral asociado a maculopatía bilateral con

desprendimiento seroso de retina en el polo posterior bilateral con zonas de hiperfluorescencia y palidez papilar) manifestó afección articular, hematológica, mucocutánea, renal, sistema nervioso central, serosas aunado a pancreatitis aguda edematosa, documentado con niveles séricos elevados de lipasa sérica 321mg/dl. La segunda presentó diplopía la cual fue transitoria asociada a escotoma central. La tercera presentó queratitis puntiforme bilateral y por último una paciente presentó afección ocular externa manifestado clínicamente por blefaritis en ambos ojos. La agudeza visual (AV) osciló de 20/30 a 20/400 entre el grupo en estudio. La AV de 20/400 en ambos ojos correspondió al caso con afección severa del segmento posterior.

El consumo de complemento se presentó en el 100% del grupo con afección oftalmológica, principalmente C4. En el 75% se observó disminución de C3. El descenso en el complemento (hipocomplementemia) tuvo correlación con la afección oftalmológica más severa. También se detectó la presencia de anticuerpos antinucleares en el 100% de dicho grupo. El 75% de los anticuerpos antinucleares (ANAs) fue del patrón moteado fino. A ninguno se les detectó anticuerpos anti-DNA, de doble cadena. Los niveles de inmunoglobulinas se mantuvieron en parámetros normales. La velocidad de sedimentación globular (VSG) en aquellos con afección ocular fue en promedio de 30mm/h. (10-44mmHg), mientras que el valor promedio de la VSG en el grupo sin manifestaciones oftalmológicas fue de 24.5mm/h. La administración intravenosa de ciclofosfamida sola o asociada a pulsos de metilprednisolona fue la terapéutica más frecuente (50%). Otros tratamientos alternativos fueron: prednisona oral solo (25%) o combinado con azatioprina (25%). Cloroquina se utilizó en el 12% de los sujetos en estudio. Se utilizó de manera frecuente en el grupo con afección ocular el régimen de pulsos con metilprednisolona y ciclofosfamida en un 75%, el 25% utilizó prednisona vía oral asociado a cloroquina. La respuesta a la terapéutica fue total en el 75% de los afectados, solo la paciente con afección del segmento posterior no respondió de manera completa al tratamiento. No se observó efecto secundario por el uso de glucocorticoides, dado que se han reportado en varios estudios la presencia de catarata, y alteraciones en la cornea por el uso de antimaláricos.

V. DISCUSION

Este estudio ha mostrado una frecuencia mayor a la esperada (25%) con respecto a estudios previos. Si bien, las manifestaciones oftalmológicas ya se han documentado principalmente en estudios retrospectivos y en numerosos estudios de casos, son poco los estudios reportados con respecto a dichas afecciones oculares en etapas tempranas o al momento del diagnóstico del LES⁶³. El presente estudio prospectivo representa la serie más grande de pacientes con LES a los cuales se les realizó una exploración neuro-oftalmológica de manera dirigida en tales circunstancias. Excluyendo aquellos con otras enfermedades sistémicas que podrían establecer variables de confusión, ya que producen cambios similares observados en el LES. La frecuencia de las manifestaciones oftalmológicas en los sujetos con LES puede variar de acuerdo a la serie, la actividad de la enfermedad, la idiosincrasia del paciente, el estado de inmunosupresión y la porción afectada de la estructura ocular (alteraciones en la porción externa, segmento anterior, posterior, y nervio óptico), e inclusive por la ausencia de una exploración neuro-oftalmológica por el personal medico, dado que muchas de tales manifestaciones son indoloras o producen poca o nula sintomatología lo que nos conduce a un sub-registro. Recordemos que las manifestaciones clínicas pueden variar y el rango de expresión clínica puede ir desde una entidad asintomática en casos leves, hasta la pérdida de la visión en casos graves, algunas otras alteraciones como distorsiones visuales, defectos de campo se pueden presentar entre otros³³. Las manifestaciones más severas suelen estar asociadas al síndrome de anticuerpos anti-fosfolipidos (SAAF), principalmente por las lesiones inducidas a nivel endotelial⁵⁹. Durante nuestro estudio el 25% del grupo en estudio eran hombres, ninguno presento manifestaciones oftalmológicas por lo que los estrógenos, nuevamente parecen jugar un rol primordial como factor clave en el desarrollo del lupus^{7, 11}.

En nuestra serie encontramos que una paciente debuto con perdida de la agudeza visual de manera súbita bilateral, asociado a desprendimiento retiniano bilateral con maculopatía bilateral siendo la manifestación inicial de la actividad severa del LES, además de la asociación de la afección a nivel de otros sistemas y órganos como el sistema nervioso central (con manifestación neuropsiquiatrica: trastorno orgánico afectivo), además de la afección en páncreas, la cual representa un evento infrecuente en el transcurso del LES. En

el sujeto con desprendimiento seroso el polo posterior de la retina, la exploración neurooftalmológica demostró hiperfluorescencia en focos múltiples puntiformes, la cual puede estar en relación probablemente a depósitos inmunes en la vascularidad ocular. Un caso semejante fue descrito por Aronson y cols⁷⁸ en 1979, en el que publicaron el caso de un paciente con nefritis lúpica con desprendimiento seroso del polo posterior de la retina, la angiografía con fluoresceína mostró áreas múltiples redondas afectadas de la coroides profunda. Los resultados de los estudios postmortem que Aronson reporto, mostró inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la membrana basal del epitelio pigmento, del cuerpo ciliar y a través de toda la capa vascular de la coroides⁶⁴. Además se ha encontrado reactantes inmunológicos en escleras, conjuntiva y retina en aquellos casos con desenlace fatal por complicaciones de LES⁷⁹. Cabe mencionar que el desprendimiento de retina en el lupus eritematoso sistémico ocurre primordialmente en etapas avanzadas con compromiso renal o del sistema nervioso central, considerándose como un marcador de pobre pronóstico para la supervivencia⁵³. Dicha asociación resultado de una actividad lúpica severa, se encuentra probablemente relacionada a fenómenos inflamatorios e isquémicos agudos, la cual se manifiesta con un puntaje elevado en el SLEDAI, por lo que es importante tener en consideración la afección ocular en todo paciente con reciente diagnóstico de LES.

Llama la atención el hecho de que en las series encontradas en la literatura acerca de la prevalencia de la afección del sistema nervioso central varía del 14-75%⁸⁰. En la nuestra es de 18.75% del grupo seleccionado para este estudio, en contraste con el 75% del grupo con afección ocular. Este último dato, se asemeja a lo descrito por Osamu y cols⁵⁴ en un estudio transversal del 2000, en donde se estudiaron a 69 sujetos con LES, 7 (10%) presentaron manifestaciones oftalmológicas (retinopatía) y de estos, 5/7 (71%) se demostró afección del sistema nervioso central. Una diferencia sustancial entre ambos estudios, es la duración del LES al momento de la revisión por el Oftalmólogo que fue de 8 años aproximadamente en el estudio citado, y la medición de anticuerpos anticardiolipina IgG (IgG aCL), la cual se encontró en el 43% del grupo estudiado y 86% de aquellos con retinopatía. En nuestro estudio solo se detectaron en el 12.5%, básicamente por que en la mayoría de nuestros pacientes los anticuerpos anticardiolipina no fueron solicitados. Sin embargo, Osamu y cols

llegaron a la misma conclusión en la que se identificaba una mayor frecuencia de afección del sistema nervioso central asociado a alteraciones oftalmológicas.

En relación a los estudios de laboratorio y las manifestaciones oftalmológicas se encontró presencia de ANA's en aquellos con afección ocular, el 75% e hipocomplementemia, principalmente de C4, con velocidad de sedimentación globular elevada, una vez más traduciendo no solo inflamación, si no activación del complemento con la subsecuente respuesta inmune (humoral y celular). Es importante mencionar que muchas de las alteraciones de laboratorio descritas en pacientes con manifestaciones oftalmológicas también se encuentran en el grupo sin datos de afección ocular en LES. Por lo tanto, no establecen un patrón confiable para el escrutinio de alteraciones oculares por lo que es de suma importancia la revisión oftalmológica ante la sospecha y diagnóstico de LES, así como una revisión periódica durante el transcurso de la misma enfermedad, siendo el médico Oftalmólogo quien juega un papel importante en la valoración del LES, dado que las alteraciones oculares pueden en algunos casos preceder a serias afecciones sistémicas. Es posible entonces, que hasta este momento exista un sub-registro de las manifestaciones oftalmológicas en la población con LES. Con respecto al tratamiento, la ciclofosfamida intravenosa (CFIV) sola o combinada con bolos intravenosos de metilprednisolona (MPD IV) fue el tratamiento de elección. Se observó remisión completa de la actividad en el 75% del grupo con manifestaciones oftalmológicas. La paciente con la afección ocular más severa y quien debuto con LES con desprendimiento de retina bilateral mostró mínima o casi nula respuesta al tratamiento, en términos de regresión de la afección ocular, tampoco se observó mejoría en agudeza visual posterior a los 3 meses de iniciarse el tratamiento. En general, el pronóstico en la neuropatía es malo pese al tratamiento con corticoesteroides o pulsos con ciclofosfamida^{81,82,83}.

VI CONCLUSIONES

La frecuencia de manifestaciones oftalmológicas en pacientes con LES al momento del diagnóstico fue del 25%.

Las manifestaciones oftalmológicas reflejan no sólo daño vascular, si no mayor frecuencia de afección al sistema nervioso central.

La presencia de manifestaciones oftalmológicas se correlaciona con la severidad del LES de acuerdo al SLEDAI, por lo que puede ser un indicador de actividad de la enfermedad.

La ciclofosfamida intravenosa sola o combinada metilprednisolona fue el tratamiento de elección para las manifestaciones oftalmológicas con una respuesta completa del 75%.

La exploración oftalmológica es imprescindible en todo caso con LES al momento del diagnóstico y durante el transcurso de la enfermedad, por lo que la referencia con el especialista en Oftalmología debe ser oportuna para reducir la morbilidad asociada al LES.

VII BIBLIOGRAFIA

1. John A. Mills Review article: Systemic Lupus Erythematosus NEJM 1994;26 Vol 330:1871-1879.
2. Lawrence JS, Martins CL, Drake GL. A family survey of lupus erythematosus heritability. J Rheumatol 1987;14:913-921.
3. Wakeland EK, Wandstrat AE, Liu K, Morel L. Genetic dissection of systemic lupus erythematosus. Curr Opin Immunol 1999;11:701-707.
4. Kardestuncer T, Frumkin H. Systemic lupus erythematosus in relation to environmental pollution in an African-American community in North Georgia. Arch Environ Health 1997;52:85-90.
5. Petri M, Allbritton J. Hair product use in systemic lupus erythematosus. A case-control study. Arthritis Rheum 1992;35:625-629.
6. Love LA. New environmental agents associated with lupus-like disorders. Lupus 1994;3:467-471.
7. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St. Clair EW, Parks CG, Gilkeson GS. Hormonal, environmental, and infections risk factors for developing systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1998;41:1714-1724.
8. Mayes MD. Epidemiologic studies of environmental agents and systemic autoimmune diseases. Environ Health Perspect 1999;107(Suppl 5):743-748.
9. Acha-Orbea H. Bacterial and viral superantigens: Role in autoimmunity? Ann Rheum Dis 1993; 52(Suppl 1):S6-S16.
10. Granholm NA, Cavallo T. Autoimmunity, polyclonal B-cell activation and infection. Lupus 1992;2:163-174.
11. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 1999;11:352-356.
12. Rood MJ, Van der Velde EA, Ten Cate R, Breedveld FC, Huizinga TW. Female sex hormones at the onset of systemic lupus erythematosus affect survival. Br J Rheumatol 1998;37:1008-1010.
13. Sánchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speicer FE, Golditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40:804-808.
14. Liang MH, Karlson EW. Female hormone therapy and the risk factor of developing or exacerbating systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. Proc Assoc Am Physicians 1996;108:25-28.

15. Hess EV. Role of drugs and environmental agents in lupus syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4:688-692.
16. Salazar-Páramo M, Rubín RL, García de la Torre J. Systemic lupus erythematosus induced by isoniazid. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1085-1087.
17. Fritzler MJ. Drug recently associated with lupus syndromes. *Lupus* 1994;3:455-459.
18. Zonana-Nacach A, Rodríguez-Guzmán LM, Jiménez Balderas FJ, Factores de Riesgo Relacionados con lupus eritematoso sistémico en población mexicana. *Salud pública de México / vol.44, , mayo-junio de 2002;3: 213-218*
19. www.southmex.com.mx/fmxlupus/www/publicaciones.html
20. Sergio H. Sánchez-Rodríguez, Gerardo E. Barajas-Vásquez, Elena D. Ramírez-Alvarado; Revisión: Lupus Eritematoso: enfermedad autoinmune sistémica y órgano específica *Rev Biomed* 2004; 15:173-180.
21. Liang MH, Partridge AJ, Daltroy LH, Straaton KV, Galper SR, Holman HR. Strategies for reducing excess morbidity and mortality in blacks with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991;34:1187-1196
22. Schmutzler KM, Vilanova LC, Lima JG, Hilario OM, Naspitz CK, Juvenil systemic lupus erythematosus, neurological involment. *Arq Neuropsiquiatr* 1997; 55:606-9.
23. Reeves WH, Lahita RG: Clinical Presentation of Systemic Lupus Erythematosus in the Adult. Lahita RG (Ed) *Systemic Lupus Erythematosus*. New York, Wiley 1987:355.
24. Hochberg MC: The incidence of systemic Lupus Erythematosus in Baltimore. Maryland, 1970-19n *Arthritis Rheum* 1985, 28:80.
25. Aviña-Zubieta JA, Galindo Rodríguez G, Cház M, Ramos A, Saavedra MA, Olguín L, Lavallo C. Características clínicas y demográficas de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico vistos por primera vez en el tercer nivel de atención médica. *Rev Mex Reumatol* 1998; 13:P5.
26. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982, 25: 1271.
27. Lavallo MC, Bravo VG, Miranda LJM, Fraga MA, *Reumatología clínica*. 2ª Ed. México Limusa, 1990: 353-370.
28. Rotes OL. *Reumatología clínica*. España. ESPAXS, 1983: 98-107.

29. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a decade's perspective. *Med Clin North Am* 1989;73:1073-1090.
30. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:55-64.
31. Nossent HC, Henzen-Logmans SC, Vroom TM, Berden JHM, Swaak TJG. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis: analysis of 116 patients. *Arthritis Rheum* 1990;33:970-977
32. McLaughlin J, Gladman DD, Urowitz MB, Bombardier C, Farewell VT, Cole E. Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus. II. Survival analyses according to biopsy results. *Arthritis Rheum* 1991;34:1268-1273
33. Sivaraj, RR, Durrani, OM, Denniston, AK, Murray, PI, Gordon, Caroline Review: Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus *Rheumatology* 2007;46:1757–1762.
34. Gold DH, Morris DA, Henkind P: Ocular findings in systemic lupus erythematosus. *Br. Journal Ophthalmol* 1972;56:800.
35. Golstein I, Wexler D: Retinal vascular disease in a case of acute lupus erythematosus disseminatus. *Arch Ophthalmol* 1932; 8:853.
36. Cordes FC, Aiken SD: Ocular changes in acute disseminated lupus erythematosus. *Am J Ophthalmology* 1947; 30: 1541.
37. Pfaffenbach DD, Hollenhorst RW: Microangiopathy of retinal arterioles. *JAMA* 1973; 225:480,.
38. Isenberg DA, Rahman A, Allen E et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005: 44:902-6.

39. P Frith, S M Burge, P R Millard et al. External ocular findings in lupus erythematosus: a clinical and immunopathological study. *Br. J. Ophthalmol.* 1990;74:163-167.
40. Tosti A, Tosti G. DLE solely involving the eyelids: report of three cases. *Am Acad Dermatol* 1987; 16: 1259-60.
41. Read RW. Clinical mini-review: systemic lupus erythematosus and the eye. *Ocul Immunol Inflamm* 2004;12:87-99.
42. Jensen JL, Bergem HO, Gilboe IM, Husby G, Axell T. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. *Oral Pathol Med* 1999;28:317-22.
43. Serop S, Vianna RN, Claeys M, et al. Orbital myositis secondary to systemic lupus erythematosus. *Acta Ophthalmol* 1994;72:520-3.
44. Brenner EH, Shock JP. Proptosis secondary to systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1974;91:81-2
45. Fossaluzza V, Dal Mas P. Proptosis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5:192-3.
46. Stavrou P, Murray PI, Batta K, Gordon C. Acute ocular ischemia and orbital inflammation associated with systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 2002;86:474-5.
47. Spaeth GL. Corneal staining in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 1967; 276:1168-1171.
48. Halmay O, Ludwig K, Bilateral band shaped deep keratitis and iridocyclitis in systemic lupus erythematosus. *Br. J. Ophthalmol.* 1964; 48; 558-562.
49. Messmer E, Foster C, Vasculitic peripheral ulcerative keratitis. *Surv Ophthalmol* 1999;43: 379-96.
50. Foster CS. Immunosuppressive therapy for external ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 1980;87:140-50.
51. Arevalo JF, Lowder CY, Muci-Mendoza R. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:404-10.
52. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A Disease activity index for lupus patients. The committee on prognosis studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-40.
53. Stafford-Brady FJ, Urowitz MB, Gladman DD, Easterbrook M. Lupus retinopathy: patterns, associations and prognosis. *Arthritis Rheumatol* 1988; 31: 1105

54. Osamu U, Keiko U, Syuichi K, Yoshifumi T, Noriaki S, Akihide O, Shinji O, Kohei N. Retinal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:705-708.
55. Atsumi T, Khamashta MA, Haworth RS, Brooks G, Amengual O, Ichikawa K, Arterial disease and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 800-7.
56. Au A, O'Day J, Review of severe vaso-occlusive retinopathy in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: associations, visual outcomes, complications and treatment. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2004; 32(1):87-100.
57. Durrani OM, Gordon C, Murray PI. Primary anti-phospholipid antibody syndrome (APS): current concepts. *Surv Ophthalmol* 2002;47:215–38.
58. Lopez ML, Lopez N, Sosa MC, Manifestaciones neurooftalmologicas de pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipidos IMSS 2007
59. Giorgi D, Balacco G, Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome (APS): clinical features, pathogenesis, review of the literature and proposed ophthalmological criteria for APS diagnosis. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 124-31
60. Jabs DA, Fine SL, Hochberg MC, Newman SA, Heiner GG, Stevens MB. Severe retinal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1986;104:558–63.
61. Clifton F, Greer HC, Ocular Changes in Acute Systemic Lupus Erythematosus Br. *J. Ophthalmol.* 1955;39;1-10
62. Hall S, Buettner H, Luthra HS. Occlusive retinal vascular disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1984;11:846–50.
63. Barkeh HJ, Muhaya M. Optic neuritis and retinal vasculitis as primary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Med J Malaysia* 2002;57:490–2.
64. Karpik AG, Schwartz MM, Dickey LE, Streeten BW, Roberts JL, Ocular immune reactants in patients dying with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1985,35;295-312.
65. Consuelo A, Trevisani, VF, Vasconcellos M, De Freitas D, De Souza LB, Mannis M. Bilateral Deep Keratitis Caused by **Systemic Lupus Erythematosus**. *Cornea*. 23(2):207-209, March 2004.

66. Eckstein MB, Spalton DJ, Holder G, Visual loss from central serous retinopathy in systemic lupus erythematosus. *Br. J. Ophthalmol.* 1993;77:607-609
67. Wisotsky BJ, Magat-Gordon CB, Puklin JE. Angle closure glaucoma as an initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Ophthalmology* 1998;105:1170–2.
68. Snyers B, Lambert M, Hardy JP, Retinal and choroidal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid antibodies. *Retina.* 10(4):255-260, 1990.
69. Lavina AM, Agarwal A, Hunyor A, Gass JD. Lupus choroidopathy and choroidal effusions. *Retina* 2002;22:643–47.
70. Kimbrell OC, Wheliss JA. Polyarteritis nodosa complicated by bilateral optic neuropathy. *J Am Med Assoc* 1967; 201:139-40.
71. Acheson JF, Cockerell OC, Bentley CR, Sanders MD. Churg-Strauss vasculitis presenting with severe visual loss due to bilateral sequential optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 1993;77:118-9.
72. Mamo JG, Baghdassarian A. Behcet's disease: a report of 28 cases. *Arch Ophthalmol* 1964;71:4-14.
73. Jabs DA, Miller NR, Newman SA, Johnson MA, Stevens MB. Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1986;104:564–8.
74. Siatkowski RM, Scott IU, Verm, AM, Warn AA, Farris BK, Strominger MB **Optic Neuropathy** and Chiasmopathy in the Diagnosis of **Systemic Lupus Erythematosus**. *Journal of Neuro-Ophthalmology.* 2001;3:193-198.
75. Cinefro RJ, Frenkel M. Systemic lupus erythematosus presenting as optic neuritis. *Ann Ophthalmol* 1978;10:559–63.
76. Giorgi D, Balacco GC. Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome (APS): clinical features, pathogenesis, review of literature and proposed ophthalmological criteria for APS diagnosis. *Clin Rheumatol* 1999;18:124–31.
77. Rosenbaum JT, Simpson J, Neuwelt CM. Successful treatment of **optic neuropathy** in association with **systemic lupus erythematosus** using intravenous cyclophosphamide. *British Journal of Ophthalmology.* 81(2):130-132, February 1997.
78. Aronson AJ, Ordoñez NG, Diddie KR, et al. Immune complex deposition in the eye in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1979; 139: 1312–1313.

79. Pertschuk LP, Szabo K, Vuletin JC, et al. Ocular immunopathology in murine lupus. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101: 122–124.
80. Wong KL, Woo EKW, Yu YL et al. Neurological Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Study. *Quarterly Journal of Medicine, New Series*. 1991; 294: 857-870.
81. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM et al. Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine* 1985; 64:285–95.
82. Feinglass EJ, Arnett FC, Dorsch CA, Zizic TM, Stevens MB. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum and relationship to other features of the disease. *Medicine* 1976; 55:323–39.
83. Chan WM, Li EK, Chan AY, Lam DS. Bilateral retinal detachment in a young woman. *Lancet* 2003; 361: 2044.

VIII ANEXOS: Hoja de recolección de datos

NOMBRE	NSS	E S D E A X D O	AFECCION OCULAR	AFECCION EN:						S L E D A I	A G U D E Z A V I S I O G I C O S	LESION DEL SEGMENTO ANTERIOR	LESION DEL SEGMENTO POSTERIOR	TIEMPO DE EVOL DEL LES	OTROS DXS ASOC
				R	A	MC	H	SNC	S						
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															
14															

1. Tratamiento:

Medicamento:

Dosis:

Tiempo:

HOJA DE CLAVES DE CAPTACION DE DATOS

EDAD	SEXO	AFECCION OCULAR	AFECCION EN:	S L E D A I	INMUNOLOGICOS	ENFERMEDAD OCULAR EXTERNA
En años y meses	Femenino (F) Masculino (M)		Renal (R) Articular (A) Muco cutáneo (MC) Hematológico (H) Sistema Nervioso Central (SNC) Serosas (S) Psiquiátrico (P)		ANTI DNA Anticuerpos antinucleares (ANA) Factor Reumatoide (FR) Complemento (C) Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) Inmunoglobulinas (Igs) Anticuerpos anti neutrofilos (ANCA's) Crioglobulinas (Cri) Anticuerpo Anti La (SSA) Anticuerpo Anti Ro (SSm) Anticuerpos Antifosfolípido (AAFL)	Miositis Orbitaria (MO) Blefaritis: (BF) Proptosis (PTS)

LESION DEL SEMGMENTO ANTERIOR	LESION DEL SEGMENTO POSTERIOR	AGUDEZA VISUAL (INICIAL Y FINAL)	TIEMPO DE EVOLUCION DEL LES	OTROS DXS ASOCIADOS
Queratitis puntiforme (QP) Queratoconjuntivitis sicca (QCS) Queratitis disciforme (QDI) Queratopatía en banda (QB) Queratitis marginal (QM) Queratitis ulcerosa periférica (QUP) Escleritis anterior (EA) Escleritis posterior (EP) Epiescleritis EPIE) Hemorragias subconjuntivales (HC) Queratitis marginal (QM)	Retinopatía Lupica (RL): Exudados algodonosos (EA) Hemorragia retinianas (HR) Borramiento de papila (BP) Edema macular (EM) Oclusión de Arteriolas retinianas (OAR) Oclusión de las venas retinianas (OVR) Infartos retinianos (IR) Desprendimiento Retiniano (DR) Glaucoma de ángulo cerrado (GAC) Coroidopatía lupica (CPL) Infartos coroideos (IC) Cuerpos Citoideos (CC) Uveitis (U) Neovascularización (NV)	No percibe luz (NPL) Percepcion de luz (PL) Sigue objetos (SO) Movimientos de manos (MM) 20/400 20/200 20/100 20/80 20/60 20/40 20/30 20/25 20/20	En meses (m)	Artritis Reumatoide (AR) Síndrome Sjogren (SS) Esclerosis Sistémica (ES) Vasculitis (V) Polimiositis (PMS) Dermatomiositis (DMS) Otros Diagnósticos Asociados: (Otros Dxs Asoc)