

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO I.A.P.
"HOSPITAL DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES"

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

**"CAMBIOS HEMODINÁMICOS OCULARES POR ECOGRAFÍA DOPPLER EN PACIENTES CON
ESCLERITIS / QUERATITIS ULCERATIVA PERIFÉRICA ACTIVA ASOCIADA A ENFERMEDADES
AUTOINMUNES PRE Y POST TRATAMIENTO"**

PRESENTA:

DRA. ILSE JACQUELINA GONZÁLEZ SANABRIA.

TUTOR:

DRA. MARIANA MAYORQUÍN RUIZ.

COLABORADORES:

**DRA. LUZ ELENA CONCHA DEL RÍO.
DRA. ANA PATRICIA BUSTAMANTE VARGAS.
DRA. MATILDE RUIZ CRUZ.
DRA. CLAUDIA BEATRIZ HÜBBE TENA.
DRA. VALERIA SAN MARTÍN EK**

DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES:

**CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS OCULARES
SERVICIO DE ECOGRAFÍA**



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.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
MATERIALES Y MÉTODOS	7
RESULTADOS.....	8
DISCUSIÓN	10
CONCLUSIONES	12
ANEXOS	13
1. TABLAS.....	13
Tabla 1. Características demográficas y clínicas.....	13
Tabla 2. Tratamiento reumatológico pre y post diagnóstico oftalmológico	14
Tabla 3. Comparación de hallazgos por ultrasonido doppler basal y 6 meses postratamiento ojo sano vs ojo enfermo	15
Tabla 4. Comparación de hallazgos por ultrasonido ojo sano y enfermo en doppler basal vs 6 meses postratamiento	15
2. GRÁFICAS.....	16
Gráfica 1. Diagnósticos reumatológicos.....	16
Gráfica 2. Pruebas inmunológicas	16
Gráfica 3. Diagnóstico oftalmológico y asociación sistémica	17
Gráfica 4. Ojo enfermo y asociación sistémica	17
3. IMÁGENES	18
Imagen 1. Resultados biopsia renal por inmunofluorescencia.....	18



INTRODUCCIÓN

La escleritis es una microangiopatía inflamatoria caracterizada histopatológicamente por infiltración neutrofílica en y alrededor de las paredes de los vasos esclerales, epiesclerales y conjuntivales. La respuesta inflamatoria crónica se centra en la esclera, pero a menudo involucra estructuras adyacentes como la epiesclera, la córnea y la úvea. ^{1,2}

En cuanto a la etiología, la escleritis puede ser idiopática o estar asociada con una infección local o sistémica, enfermedades autoinmunes o malignidad. El 30% a 50% de todos los casos, se asocia con una enfermedad autoinmune, siendo la más común artritis reumatoide (18% -33%); en segundo lugar se encuentran las vasculitis sistémicas (7% -19%), de las cuales la granulomatosis con poliangeítis es la más común; le siguen en frecuencia lupus eritematoso sistémico (4% -7%); enfermedad inflamatoria intestinal (4% -7%); y policondritis recidivante (3%). Las afecciones asociadas con menos frecuencia incluyen sarcoidosis, crioglobulinemia y vasculitis urticariana hipocomplementémica. ¹⁻⁷

La enfermedad autoinmune sistémica se manifiesta antes o después del inicio de la escleritis. Los marcadores de detección útiles para diagnosticar enfermedades autoinmunes sistémicas son: anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo patrón citoplasmático (c-ANCA) y patrón perinuclear (p-ANCA) para vasculitis sistémica, factor reumatoide y anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) para artritis reumatoide (AR), anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA) para lupus eritematoso sistémico (LES). Además, el aumento de IgG4 en suero puede indicar una enfermedad relacionada con IgG4, que pertenece a las enfermedades autoinflamatorias sistémicas. ^{2,4}

En este tipo de etiología no hay predilección racial o geográfica. Las mujeres se ven afectadas aproximadamente el doble que los hombres, especialmente en casos con LES y AR. Sin embargo, en algunas vasculitis como la granulomatosis con poliangeítis (GP) predomina el género masculino. ^{1,3,8-10}

La escleritis puede ocurrir en cualquier grupo de edad, pero generalmente se presenta entre las edades de 30 y 50 años. ^{3,8} En el caso de pacientes con escleritis y vasculitis sistémica asociada, la media de edad es mayor, en promedio de 55.24 años (rango de 15-81 años) que aquellos sin enfermedad vasculítica sistémica (edad media 48.29 años; rango de 11- 92 años). Por otro lado, los pacientes con escleritis necrosante son mayores (61.92 -66.3 años) que aquellos con otros tipos de escleritis. ^{1,5,9,11}

La escleritis se divide en anterior y posterior. La escleritis anterior se clasifica además como difusa (la más frecuente), nodular, necrosante con inflamación y necrosante sin inflamación o escleromalacia perforante (menos frecuente). La inflamación bilateral está presente en el 34 a 41.2% de los pacientes con escleritis y con mayor frecuencia en aquellos con escleritis necrosante sin inflamación y escleritis difusa, principalmente asociada a AR. La comparación entre pacientes con escleritis sin y con enfermedad vasculítica sistémica ha mostrado que el subtipo difuso es significativamente más frecuente en el primer grupo y el subtipo necrosante en el segundo. La escleritis necrosante se caracteriza por el adelgazamiento de la matriz escleral inflamada. En este subtipo se ha observado un flujo lento, cierre y



obliteraciones vasculares en las regiones de necrosis mediante angiografía con fluoresceína (AGF) y angiografía con verde de indocianina (ICG). Es el tipo de escleritis más frecuentemente asociada con complicaciones oculares (90%) y enfermedades sistémicas (80%), principalmente GP. ^{2,9,10}

Varios factores clínicos se asocian con un mal pronóstico, como afectación bilateral, necrosis, mayor duración de los síntomas en el momento del diagnóstico y la presencia de cualquier enfermedad autoinmune sistémica. Las enfermedades vasculíticas primarias como la GP tienen un peor pronóstico ocular que las enfermedades del tejido conectivo o las enfermedades inflamatorias que se complican secundariamente con vasculitis como las espondiloartropatías o LES. ^{1,2}

El término vasculitis se utiliza para describir la inflamación y el daño resultante del endotelio vascular con la consiguiente necrosis de la pared de los vasos sanguíneos. Esto puede provocar la destrucción u oclusión de los vasos e isquemia local de los órganos afectados. ¹²

Aunque los estudios sobre la patogenia de la escleritis son limitados, los datos disponibles apoyan un papel importante de las células T en el proceso inflamatorio. En las biopsias se encuentran células inflamatorias, principalmente células T y macrófagos. ^{13,14} La detección histopatológica y por inmunofluorescencia de la microangiopatía inflamatoria por complejos inmunes en muestras de biopsias esclerales afectadas, así como la ausencia de perfusión vascular en tipos graves de escleritis y la respuesta favorable a los esteroides, fármacos inmunosupresores y biológicos sugieren que la escleritis asociada con enfermedad vasculítica sistémica comparte el mismo proceso patogénico que la enfermedad subyacente, incluido el daño de los vasos a través del depósito de complejos inmunes, la activación del complemento, la liberación de enzimas de neutrófilos y la destrucción de tejidos, así como las reacciones inmunitarias mediadas por células. ^{1,2}

La queratitis ulcerativa periférica (QUP) es la segunda complicación ocular más frecuente (la uveítis es la primera) de las enfermedades autoinmunes (principalmente AR 34-42%, vasculitis asociadas a ANCA: GP, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis y poliangeítis microscópica; poliarteritis nodosa, policondritis recidivante y LES). Aunque es bien sabido que la manifestación ocular más frecuente de la AR es el ojo seco o queratoconjuntivitis sicca, la manifestación oftalmológica más destructiva y severa es la QUP. El diagnóstico de QUP se basa en la presencia de inflamación destructiva en forma de media luna dentro de al menos 2 mm del limbo, asociada con un defecto epitelial, inflamación y posible degradación del estroma corneal. Sus manifestaciones clínicas incluyen: irritación, dolor, ojo rojo, fotofobia y opacidad corneal. A diferencia de la córnea central avascular, el limbo y la córnea periférica obtienen parte de su suministro de nutrientes de estos vasos sanguíneos. La interrupción de este suministro vascular, por lo tanto, puede resultar en necrosis y ulceración que puede ocurrir en la región central o paracentral y en pocos días puede complicarse con perforación corneal, la cual conduce a pérdida visual. La QUP es menos común que la escleritis y afecta ambos géneros por igual. ^{7,9,15,16}



La patogenia de la QUP no se ha dilucidado por completo, pero se han implicado en el proceso de la enfermedad tanto las vías mediadas por células T como por anticuerpos. Se ha planteado la hipótesis de que las células T conducen a la producción de anticuerpos y la formación de complejos inmunes que se depositan en la córnea periférica. La vía del complemento se activa con el reclutamiento de células inflamatorias a la córnea. Las colagenasas y otras proteasas son secretadas por neutrófilos y macrófagos, lo que conduce a la destrucción del estroma corneal periférico. Los exámenes histopatológicos de la córnea y la conjuntiva de pacientes con QUP revelan una multitud de células inflamatorias que incluyen células plasmáticas, neutrófilos, mastocitos y eosinófilos.⁷

La ecografía doppler (ED) es un método no invasivo que permite la evaluación de la vasculatura retrobulbar en pacientes con o sin afecciones orbitarias, ya que combina imágenes bidimensionales en modo B y el análisis de flujo sanguíneo de la arteria central de la retina (ACR), la vena central de la retina, las arterias ciliares posteriores (ACP), la arteria oftálmica (AO) y la vena oftálmica, lo cual ha resultado útil en la evaluación de enfermedades sistémicas con repercusión hemodinámica ocular, así como para el diagnóstico y seguimiento de múltiples afecciones oftalmológicas que son causantes potenciales de ceguera irreversible, entre las cuales se encuentran el glaucoma, la retinopatía diabética, el síndrome ocular isquémico crónico, la neuropatía óptica isquémica anterior, la oclusión de la ACR y la fistula carótido-cavernosa. Además, la ED, que es un método radiológico práctico, económico y no invasivo, no requiere el uso de agentes farmacológicos y no causa molestias.¹⁷⁻²⁰

En la ED se miden los siguientes parámetros:

- Velocidad sistólica máxima (VSM): es la mayor velocidad del flujo sanguíneo durante la fase sistólica del ciclo cardíaco y se obtiene directamente analizando el gráfico espectral.
- Velocidad diastólica final (VDF): es la velocidad telediastólica.
- Índice de resistencia: se calcula mediante la fórmula de Pourcelot, expresada como $(VSM - VDF) / VSM$.²¹

La ED puede detectar alteraciones del flujo sanguíneo ocular antes de las manifestaciones clínicas iniciales y es lo suficientemente sensible para mostrar vasos sanguíneos, incluso si tienen un diámetro de 0.1 a 1.0 mm, como los del ojo. La primera arteria evaluada que suministra sangre al globo ocular es la AO, primera rama de la arteria carótida; la cual se ubica medial al nervio óptico desde el ápex en sentido anterior, su luz es de 0.7 a 1.4 mm, tiene bajo IR (0,63 +/- 0.25) y su VSM normal es de 29.4 a 42 cm/seg.

La AO da lugar a la ACR y a las ACP. La ACR es el vaso terminal de la AO, su diámetro exterior es de 0.6 mm y de 0.2 mm en sus ramas terminales; se ubica en el centro de la vaina del nervio óptico y es una arteria de baja resistencia (IR 0.58 +/- 0.14) con VSM de 7.99 a 11.01. El diámetro de las ACP es de 0.1-0.2 mm, penetran en la esclerótica en el polo posterior y forman una capa de vasos capilares, adheridos a la membrana de Bruch y al epitelio pigmentario de la retina (EPR); tienen un IR de 0.52- 0.68 (menor al de la ACR) y su VSM es de 9.1-15.9.^{19,22,23}



Se ha descrito el uso de ED para la evaluación de enfermedades autoinmunes, por ejemplo, en la arteritis de células gigantes donde la oclusión de los vasos ciliares posteriores que irrigan toda la úvea, las arterias cilioretinianas, la esclerótica, el margen de la córnea y la conjuntiva adyacente puede tener consecuencias profundas para el ojo. ¹²

Matos et al. (2014), describieron el monitoreo con doppler color en pacientes con arteritis de Takayasu donde estudiaron 42 ojos de 21 pacientes demostrando: disminución de la VSM, en la AO (19 ojos=45%), en la ACR (10 ojos = 24%) y en las ACP cortas (8 ojos = 19%); así como aumento del IR en la AO (14 ojos=33%) , en la ACR (16 ojos = 38%) y en las ACP cortas (19 ojos = 45%). Se evidenció que cuanto más prolongado sea el inicio de la enfermedad, más comúnmente el IR mostraría anomalías en la AO y en la ACR y, en menor medida, en las ACP cortas. Las anomalías angiográficas se correlacionaron con cambios en la VSM de la AO, lo cual puede sugerir que los cambios en el flujo vascular pueden preceder a los hallazgos del examen y los síntomas del paciente ²¹

En otros estudios, se han observado cambios hemodinámicos importantes en la vasculatura oftálmica de los pacientes con enfermedad de Behcet (EB) con o sin compromiso ocular por doppler color. La ED puede detectar alteraciones del flujo sanguíneo ocular antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas iniciales en pacientes con EB sin anomalías clínicas oftalmológicas. Se encontró que la VSM y el VDF de la ACR eran significativamente más bajos, y los IR significativamente más altos en los pacientes con EB con/sin compromiso ocular en comparación con los sujetos sanos. La reducción de las velocidades del flujo sanguíneo en presencia de una mayor resistencia sugiere una reducción del flujo sanguíneo ocular en pacientes con EB ocular. El mecanismo subyacente de la reducción del flujo sanguíneo más probable es que sea una vasculitis que afecte a los vasos sanguíneos orbitarios y provoque un estrechamiento y obliteración vascular. ²⁴

Yilmaz, S., & Akarsu, C. (2006) mostraron que en pacientes con EB, cuya complicación más frecuente y grave es la afectación ocular descrita en un 60-90%, la VDF fue un 25% menor y el IR fue mayor en las ACP en EB con daño ocular que en EB sin daño ocular y controles sanos. Además, la VDF en la ACR de EB con daño ocular fue menor que la de EB sin daño ocular y pacientes controles sanos. Sin embargo, no hubo diferencia significativa entre EB sin compromiso ocular y sanos. Lo cual sugiere que la EB con afectación ocular altera significativamente la circulación retrobulbar, de forma más evidente en las ACP. ²⁵

En otro estudio la VSM en pacientes con EB con y sin afectación ocular y controles sanos no fue significativamente diferente en la AO, ACR y ACP nasal, mientras que los resultados en la ACP temporal en pacientes sin daño ocular y sanos fueron significativamente más altos que en EB con afectación ocular. Los IR de la AO, ACR y ACP nasal y temporal en EB con afectación ocular fueron significativamente más altos que en los otros grupos. Lo anterior sugiere que la microcirculación coroidea podría verse afectada antes que la microcirculación retiniana. La detección de una mayor resistencia vascular de los vasos orbitarios puede predecir el diagnóstico de afectación ocular en la EB. ²⁶



Yüksel et al. (2014), realizaron el primer estudio que compara cambios en el flujo sanguíneo en pacientes con EB ocular y EB no ocular con o sin enfermedad trombótica con un total de 120 ojos examinados que clasificaron en 5 grupos (1: EB ocular activa, 2: EB ocular inactiva, 3: EB no ocular sin enfermedad trombótica, 4: EB no ocular con enfermedad trombótica sistémica y 5: controles sanos). La EB afecta principalmente a las capas internas de la retina, por lo tanto, la ACR juega un papel importante en su patogénesis. Cuando se comparó la EB ocular activa con la EB no ocular con y sin trombosis, los valores de la VSM y la VDF fueron menores y el IR fue mayor. Además, en pacientes con EB ocular activa, se encontró que el flujo sanguíneo ocular era más reducido que en pacientes con EB ocular inactiva, por lo que la ED podría usarse en el seguimiento de los pacientes tratados. Al evaluar el efecto de tener enfermedad trombótica acompañante en los parámetros de flujo sanguíneo de pacientes con EB se encontró que el valor de la VDF de la ACR en EB no ocular con trombosis fue significativamente menor que el de EB no ocular sin trombosis. De acuerdo con esto, se puede sugerir que la EB como vasculitis oclusiva sistémica puede afectar el flujo sanguíneo orbitario incluso en los pacientes sin ningún hallazgo clínico de afectación ocular. Los valores de la VSM y la VDF de las ACP temporales fueron más bajos y el IR más alto en pacientes con EB ocular, particularmente en los que tenían enfermedad activa, estos hallazgos indican que la circulación coroidea también está involucrada por vasculitis, lo cual es difícil de detectar clínicamente.¹⁹

Para evitar retrasos en el diagnóstico y el tratamiento, el oftalmólogo debe ser consciente de que la afectación corneoescleral puede ser el signo de presentación de una enfermedad sistémica potencialmente mortal.¹²

Debido a que la presencia de escleritis y/o QUP pueden indicar una vasculitis sistémica potencialmente letal, es fundamental detectar la condición ocular y sistémica lo antes posible, para que un tratamiento energético pueda alterar el pronóstico ocular y sistémico de estos pacientes de manera favorable.¹

Las opciones terapéuticas incluyen AINES, esteroides sistémicos, fármacos modificadores de la enfermedad e inmunomoduladores.^{7,27-29}

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y comparativo de casos y controles. Se reclutaron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de escleritis / QUP autoinmune unilateral activa, que acudieron a la Clínica de Enfermedades Inflammatorias Oculares (CEIO), de la Asociación para Evitar la Ceguera en México I. A. P. en el periodo de Junio 2021 a Junio 2022. Se excluyeron a los pacientes con causas infecciosas de inflamación ocular y pacientes con ojo único. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado llevado a cabo en plena conformidad con los principios de la “Declaración de Helsinki” y “Las Buenas Prácticas Clínicas”.



Se registraron las características demográficas de los pacientes, así como el ojo sano y enfermo, diagnóstico oftalmológico, tiempo de evolución de los síntomas, tratamiento empleado, diagnóstico reumatológico, índice de actividad de la enfermedad sistémica según DAS28, BVAS, ASDAS o SLEDAI y tensión arterial quince minutos previos a la realización de la ecografía doppler en reposo. En todos los casos, los parámetros de flujo (VSM, VDF e IR) de la AO, ACR, ACCP-N y ACCP-T se midieron con Ultrasonido Doppler (Acuson NX3 Elite, Siemens) el primer día y a los seis meses postratamiento.

RESULTADOS

Se analizaron diez pacientes, 8 mujeres (80%) y 2 hombres (20%); la edad media de dicha población fue de 60.2 años (rango 38-77 años). El 30% de los pacientes (n=3) contaba con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus tipo 2, el 40% (n=4) de Hipertensión Arterial Sistémica y el 10% (n=1) de tabaquismo. **(Tabla 1)**

Solo el 40% de los pacientes con actividad ocular (n=4) se conocían con diagnóstico reumatológico previo, encontrando en el 100% de ellos artritis reumatoide con tiempo de evolución promedio de la enfermedad de 12 años (rango 1-25 años). Durante los 6 meses de seguimiento, se logró el diagnóstico reumatológico en el 30% de los pacientes (n=3) que se desconocían inicialmente con enfermedad sistémica, los cuales fueron: artritis reumatoide (n=2, 66.6%) y nefropatía por IgA (n=1, 33.3%). **(Gráfica 1)**

De los 6 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, el 50% (n=3) tuvo factor reumatoide positivo, el 16.66% (n=1) anti-CCP positivo y el 33.32% (n=2) factor reumatoide + anti-CCP positivos. **(Gráfica 2)**

El diagnóstico de nefropatía por IgA se sospechó por el médico tratante mediante los estudios de laboratorio basales, los cuales reportaron creatinina de 3.72 mg/dL y urea de 111 mg/dL, mientras que el examen general de orina basal mostró 15 eritrocitos por campo, hemoglobinuria de 81 mg/dL y proteinuria de 30 mg/dL, la cuantificación de proteínas en orina de 24 horas reportó >3gr; por lo que se envió a valoración por nefrología, logrando el diagnóstico definitivo mediante biopsia por punción renal en otro centro, la cual reportó un resultado positivo con inmunoreactantes IgA y C3c patrón granular, global y difuso en el mesangio (3+) por inmunofluorescencia. **(Imagen 1)**

Del 30% (n=3) de los casos restantes, solo un paciente dio positivo para ANA, sin poder demostrar enfermedad sistémica, ya que nunca presentó sintomatología sistémica y el resto de las pruebas inmunológicas, así como los laboratorios infecciosos resultaron negativos. **(Tabla 1)**

El 100% de los pacientes con diagnóstico reumatológico fueron evaluados con los índices de actividad sistémica al momento de la enfermedad ocular activa (basal) y a los 6 meses postratamiento sin cambios en el puntaje en ambas mediciones, obteniendo un score de 1 para DAS28 en los 6 pacientes con AR y 1 en BVAS en el paciente con nefropatía por IgA,



los cuáles indicaron que ningún paciente tuvo datos de actividad sistémica durante su estudio. **(Tabla 1)**

Para el análisis estadístico se incluyeron un total de 20 ojos: 10 sanos y 10 enfermos. Los diagnósticos oftalmológicos fueron: escleritis anterior difusa (EAD) en el 70% de los ojos enfermos, escleritis anterior nodular (EAN) en el 20% y queratitis ulcerativa periférica (QUP) en el 10%. De los 7 ojos con EAN: el 57.14% (n=4) se asociaron a una enfermedad reumatológica: 42.85% (n=3) artritis reumatoide y 14.28% (n=1) nefropatía por IgA; mientras que el 42.85% restante (n=3) fueron idiopáticas. El 100% de las escleritis anteriores nodulares se asociaron a AR (n=2), al igual que el único ojo con diagnóstico de QUP. **(Gráfica 3)**

El 70% de los ojos enfermos fueron derechos (n=7) y el 30% izquierdos (n=3). De los ojos enfermos derechos: el 57.12% (n=4) tenían diagnóstico de AR, el 28.57% (n=2) etiología idiopática y el 14.28% (n=1) nefropatía por IgA. De los ojos izquierdos enfermos: el 66.66% fueron por AR (n=2) y el 33.3% de etiología idiopática (n=1). **(Gráfica 4)**.

El tiempo promedio entre el diagnóstico oftalmológico y el inicio del tratamiento fue de 3 días (rango 0-14 días). Los tratamientos empleados fueron indicados por el médico tratante a cargo de cada paciente y de forma independiente a este estudio. El tratamiento se obtuvo del expediente clínico del paciente al inicio y a los 6 meses postratamiento y se clasificó de acuerdo al modo de administración en: vía tópica, vía oral y vía intravenosa. Solo hubo dos pacientes con tratamiento sistémico al momento del diagnóstico oftalmológico: 1 con leflunomida 20 mg cada 24 horas vía oral y 1 con prednisona 25 mg cada 24 horas vía oral. Las dosis promedio de los tratamientos usados para la enfermedad ocular se resumen en la **Tabla 2**.

El tiempo promedio de evolución entre el diagnóstico oftalmológico y la primer ecografía doppler (basal) fue de 2 días (rango 0-14 días) antes de iniciar tratamiento.

A todos los pacientes se les tomó la tensión arterial antes de la realización del estudio tanto basal como control a los 6 meses postratamiento, obteniendo los siguientes valores promedio: tensión arterial sistólica 127 mmHg (rango 99-179 mmHg basal / 115-160 mmHg a los 6 meses) y tensión arterial diastólica 81 mmHg (rango 63-100 mmHg basal / 65-100 mmHg a los 6 meses), sin diferencia alguna en ambas mediciones.

Mediante el programa SPSS, se obtuvieron las medianas y rangos intercuartiles (p25,p75) de los flujos hemodinámicos (VSM, VDF e IR) en ojos sanos y enfermos de las arterias oculares (AO, ACR, ACCP-N y ACCP-T) medidos al momento del diagnóstico oftalmológico y a los 6 meses postratamiento

Se realizó la comparación de 2 variables con pruebas no pareadas y pruebas con signo de Wilcoxon entre el ojo sano y el enfermo al momento de la enfermedad ocular activa y a los 6 meses postratamiento, sin resultados estadísticamente significativos. **(Tabla 3)**

Sin embargo, al comparar medianas del ojo sano vs enfermo al momento del diagnóstico oftalmológico se encontró:

- Aumento de la VSM del ojo enfermo en todas las arterias, excepto en la ACCP-T.
- Disminución de la VDF del ojo enfermo en todas las arterias, excepto en la AO.



- Aumento del índice de resistencia en todas las arterias del ojo enfermo.

Al comparar las medianas del ojo sano vs enfermo a los 6 meses postratamiento se encontró:

- Aumento de la VSM del ojo enfermo en todas las arterias, excepto la ACCP-N.
- Disminución de la VDF del ojo enfermo en todas las arterias, excepto la ACR.
- Aumento del índice de resistencia del ojo enfermo en todas las arterias, excepto la AO.

Finalmente, el ojo enfermo en comparación al ojo sano 6 meses después del tratamiento mostró que:

- La VSM persistió con un flujo más alto en la AO y la ACR respecto al basal.
- La VDF persistió con flujo menor en las ACCP-N y ACCP-T respecto al basal.
- El IR persistió con aumento en todas las arterias respecto al basal, excepto en la AO.

Se hizo una segunda comparación con la misma metodología de los hallazgos hemodinámicos en el ojo sano y el enfermo al momento del diagnóstico oftalmológico vs 6 meses postratamiento, encontrando únicamente un cambio estadísticamente significativo en la velocidad diastólica final de las arterias ciliares cortas posteriores nasales del ojo sano (0.019, $p = <0.05$). (**Tabla 4**)

Al analizar las medianas de los flujos arteriales del ojo sano (basal vs 6 meses postratamiento), se encontró que:

- La VSM de la ACR y la ACCP-N aumentó después del tratamiento.
- La VDF de todas las arterias disminuyó después del tratamiento, excepto en la ACCP-N.
- El IR aumentó en la AO y la ACCP-N después del tratamiento.
- La VSM y el IR de la ACCP-T se mantuvieron sin cambios a pesar del tratamiento.

Al analizar las medianas de los flujos arteriales del ojo enfermo (basal vs 6 meses postratamiento), se encontró que:

- La VSM aumentó en todas las arterias después del tratamiento, excepto en la AO.
- La VDF aumentó en todas las arterias después del tratamiento, excepto en la AO.
- El IR disminuyó en todas las arterias después del tratamiento, excepto en la ACCPN.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio la presentación clínica de escleritis coincide con lo reportado en la bibliografía, siendo la más frecuente escleritis anterior en el 90% de nuestros pacientes y de estas con un 77.77% el subtipo difuso con porcentajes prácticamente iguales a los reportado por Sainz De La Maza et al., 2012 (escleritis anterior 94%, variante difusa 75%) y en segundo lugar el subtipo nodular con el 22.2%.



Sabemos que las escleritis de etiología no infecciosa se asocian hasta en un 32-57% a enfermedades sistémicas y que hasta un 50% son idiopáticas.^{38,39} Sin embargo, en nuestro estudio esta relación fue inversa, siendo el número de casos asociados a enfermedad autoinmune superior a las escleritis idiopáticas, 66.66% vs 33.33% respectivamente. Del total de las escleritis con diagnóstico reumatológico (n=6), cinco se asociaron a AR y en segundo lugar a nefropatía por IgA (n=1, 16,66%).

La causa más frecuente asociada a QUP es autoinmune y la principal enfermedad relacionada es AR reportada en otros estudios en un 34-42% de los casos^{7,9,15,16}, lo cual apoya la etiología de nuestro paciente con QUP.

Respecto a la epidemiología se corroboró la hipótesis de las mujeres serían las más afectadas (90%) dado que es el género que más se asocia a enfermedad sistémica, particularmente AR. Otra de las hipótesis confirmadas fue el promedio de edad > 50 años, obteniendo una edad promedio de 60.2 años (rango 38-77 años) en nuestra población.

La edad promedio de pacientes con escleritis fue muy similar al total (59 años, rango 38-77 años); sin embargo, la edad de nuestro paciente con QUP fue mucho mayor (71 años), lo cual es relevante, ya que en estudios epidemiológicos se ha reportado la asociación de QUP con AR de larga evolución hasta en un 35.5% con una duración media de la enfermedad de 20 años^{40,41}, bastante similar al tiempo de evolución en nuestro paciente (15 años).

El promedio de edad de los pacientes con diagnóstico de AR fue de 64.46 años (rango 51-71 años), de 58.66 años para los pacientes sin diagnóstico reumatológico (rango 44-76 años) y de 38 años en el único paciente con vasculitis (nefropatía por IgA), siendo este último el paciente más joven de nuestra muestra.

En una serie de 3 casos de escleritis asociada a nefropatía por IgA publicada en abril 2021 por Hernanz I, et.al., la edad de presentación promedio fue de 47.33 años. Cabe resaltar que al igual que nuestro paciente, ninguno presentó sintomatología sistémica al momento del diagnóstico (BVAS 1), demostrándose una vez más que la enfermedad ocular puede ser la primera manifestación independientemente del índice de actividad de la enfermedad sistémica y su estudio puede conducir al diagnóstico de base; del mismo modo, la sospecha diagnóstica se hizo con estudios de laboratorio y sedimento en orina, mientras que el diagnóstico definitivo se logró por biopsia renal⁴².

Hasta la fecha no existen estudios publicados donde se use el ultrasonido doppler como auxiliar diagnóstico en escleritis y QUP autoinmune, sin embargo, se ha utilizado para describir cambios hemodinámicos oculares en vasculitis sistémicas, principalmente Enfermedad de Behcet y Takayasu.

Respecto a la arteria oftálmica, Duranoğlu Y, et al. describieron en 2001 los cambios hemodinámicos oculares por doppler en enfermedad de Behcet, encontrando un *aumento en la velocidad diastólica final (VDF)* de pacientes con enfermedad ocular al igual que en nuestra medición basal del ojo enfermo.²⁶ Por el contrario se ha reportado *disminución de la VDF* en pacientes con EB con afectación ocular inactiva⁴³ y EB sin afectación ocular²⁴, encontrando el mismo patrón en la medición del ojo enfermo a los 6 meses postratamiento (enfermedad



inactiva). El *índice de resistencia (IR)* aumentó en el ojo con enfermedad activa al igual que lo publicado por Matos, et.al en 2014 para Takayasu, Yilmaz, et.al. en 2006 para EB con afectación ocular y Yüksel, et.al. en 2014 para EB con afectación ocular activa.

Los principales hallazgos en la ACR de ojos con enfermedad activa fueron *disminución de la VDF y aumento del IR*, mismo cambio reportado en estudios previos de Takayasu y EB con afectación ocular.^{24,25,43}

Dado que la Arteritis de Takayasu se considera una vasculitis de grandes vasos solo existen reportes de cambios hemodinámicos en la AO y la ACR, por lo que no contamos con valores de referencia para las arterias ciliares cortas posteriores a diferencia de la EB que afecta a vasos de cualquier tamaño.

Al igual que la ACR, las ACCP-N mostraron *disminución de la VDF y aumento del IR* en el estudio basal de ojos enfermos lo cual coincide con el grupo de EB ocular de Yilmaz, et.al.²⁵

Las ACCP-T de los ojos enfermos fueron las únicas arterias que mostraron resultados iguales a los estudios previos en *todas las mediciones: disminución de la VSM, disminución de la VDF y aumento del IR*; tanto en pacientes con enfermedad ocular activa como inactiva.^{25,43}

El *aumento en el IR de la ACR y las ACCP-T* es un resultado a destacar, ya que tanto en nuestro estudio como en el de Yüksel y cols. de 2014, este cambio persiste en los pacientes aún con enfermedad ocular inactiva, lo que nos hace pensar que está medición puede ser un marcador de seguimiento y pronóstico o funcionar como un predictor de actividad ocular subclínica en pacientes con enfermedad sistémica de reciente diagnóstico.

Finalmente, tanto el ojo sano como el enfermo a los 6 meses postratamiento mostraron *aumento de la VSM en la ACR y las ACCP-N, disminución de la VDF en la AO y aumento del IR en la ACCP-N*.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados demostraron tendencias similares a las reportadas en Arteritis de Takayasu y Enfermedad de Behcet con enfermedad ocular activa. De forma independiente a la presentación clínica, la etiología, la actividad de la enfermedad sistémica y el tratamiento empleado, los cambios en los flujos hemodinámicos en las arterias oculares persisten a pesar de la resolución de la enfermedad ocular, apoyando la teoría de que tanto las escleritis como las QUP son vasculitis que causan daño irreversible en los vasos de los órganos blanco por mecanismos fisiopatológicos similares a las vasculitis sistémicas. Probablemente, la mayoría de nuestros resultados no fueron significativos dado que no se consideró un grupo de pacientes sanos (sin enfermedad ocular ni sistémica) como grupo control, con lo que seguramente se encontrarían resultados más representativos. Sin embargo, este trabajo sirve como base para líneas de investigación futuras, ya que no existe ningún registro previo de alteraciones hemodinámicas por ecografía doppler ocular en este tipo de pacientes.



ANEXOS

1. TABLAS

Tabla 1. Características demográficas y clínicas

Variable	n, (%)
Edad n=10, (100%)	60.2 años promedio (38-77 años)
Diagnóstico reumatológico n=7 (70%)	60.85 años promedio (38-77 años)
Artritis reumatoide n=6 (60%)	64.46 años promedio (51-71 años)
Nefropatía por IgA n=1 (10%)	38 años
Sin diagnóstico reumatológico n=3 (30%)	58.66 años promedio (44-76 años)
Género	10 (100%)
Femenino/Masculino	8 (80%) / 2 (20%)
Comorbilidades	
Diabetes Mellitus tipo 2	3 (30%)
Hipertensión Arterial Sistémica	4 (40%)
Tabaquismo	1 (10%)
Diagnóstico sistémico	
Artritis reumatoide	6 (60%)
Nefropatía por IgA	1 (10%)
Idiopática	3 (30%)
Tiempo de evolución del diagnóstico reumatológico	12 años promedio (1-25 años)
Índice de actividad sistémica basal	
DAS28	6 en remisión (100%) = DAS28 1
BVAS	1 inactivo (100%) = BVAS 1
Índice de actividad sistémica a los 6 meses	
DAS28	6 en remisión (100%) = DAS28 1
BVAS	1 inactivo (100%) = BVAS 1
Ojo sano	
Derecho	3 (30%)
Izquierdo	7 (70%)
Ojo enfermo	
Derecho	7 (70%)
Izquierdo	3 (30%)
Tiempo de evolución entre el diagnóstico oftalmológico y el eco doppler	2 días promedio (0-14 días)
Tensión arterial basal	
Sistólica	127 mmHg promedio (99-179 mmHg)
Diastólica	81 mmHg promedio (63-100 mmHg)
Tensión arterial a los 6 meses	
Sistólica	127 mmHg promedio (115-160 mmHg)
Diastólica	81 mmHg promedio (65-100 mmHg)
Tiempo entre el diagnóstico oftalmológico y tratamiento	3 días promedio (0-14 días)

DAS28: Disease Activity Score-28. **BVAS:** Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). **SLEDAI:** Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. **ASDAS:** Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.



Tabla 2. Tratamiento reumatológico pre y post diagnóstico oftalmológico

Nombre	Basal	Dosis promedio	Tx enfermedad ocular activa	Dosis promedio
Vía tópica				
Prednisolona	N/A	N/A	20%, n=2	1 gota c 6h
Bromfenaco	N/A	N/A	10%, n=1	1 gota c 8h
Diclofenaco	N/A	N/A	20%, n=2	1 gota c 8h
Vía oral				
Leflunomida	10%, n=1	20 mg c 24h	20%, n=2	15 mg c 24h
Prednisona	10%, n=1	25 mg c 24h	70%, n=7	47.8 mg c 24h
Diclofenaco	N/A	N/A	30%, n=3	100 mg c 12h
Metotrexate	N/A	N/A	40%, n=4	15 mg c 24h
Vía intravenosa				
Bolo de metilprednisolona	N/A	N/A	20%, n=2	1 gr c 24h (3 dosis)

N/A: no aplica.



Tabla 3. Comparación de hallazgos por ultrasonido doppler basal y 6 meses postratamiento ojo sano vs ojo enfermo

Arteria	BASAL						p*	% cambio sano vs enfermo	6 MESES						p*	% cambio sano vs enfermo
	SANO			ENFERMO					SANO			ENFERMO				
	Mediana	p25	p75	Mediana	p25	p75			Mediana	p25	p75	Mediana	p25	p75		
AO																
VSM	30.950	28.000	47.220	35.700	29.650	48.475	0.314	15.347	28.750	23.975	39.400	28.900	19.375	38.350	0.721	0.522
VDF	6.500	5.300	11.900	7.200	5.700	12.400	0.799	10.769	5.199	4.325	10.275	4.700	4.100	10.275	0.799	-9.598
IR	0.785	0.735	0.833	0.800	0.698	0.830	0.759	1.911	0.790	0.745	0.850	0.775	0.723	0.810	0.306	-1.899
ACR																
VSM	12.050	9.174	15.650	12.200	8.725	14.475	0.359	1.245	13.245	10.950	15.400	14.600	11.875	15.125	0.332	10.230
VDF	4.550	2.425	5.000	3.600	1.875	4.700	0.185	-20.879	4.000	3.475	5.250	4.200	3.700	4.850	0.813	5.000
IR	0.680	0.600	0.770	0.715	0.683	0.793	0.506	5.147	0.625	0.575	0.753	0.685	0.655	0.713	0.262	9.600
ACCP-N																
VSM	9.800	6.650	17.090	12.350	9.925	14.950	0.262	26.020	13.350	11.600	15.400	12.750	9.575	18.750	0.838	-4.494
VDF	3.450	2.375	5.550	3.350	2.675	5.050	0.474	-2.899	4.800	4.250	6.125	4.250	3.475	7.050	0.919	-11.458
IR	0.625	0.578	0.707	0.690	0.623	0.743	0.201	10.400	0.640	0.580	0.698	0.650	0.620	0.690	0.269	1.563
ACCP-T																
VSM	14.100	11.450	18.900	12.100	10.300	15.425	0.203	-14.184	14.100	10.575	19.275	13.450	10.500	20.000	0.959	-4.610
VDF	4.850	3.613	6.725	3.600	2.675	4.950	0.114	-25.773	4.500	3.650	5.350	3.750	3.350	6.850	0.959	-16.667
IR	0.665	0.625	0.715	0.720	0.645	0.733	0.384	8.271	0.665	0.648	0.683	0.695	0.588	0.722	0.959	4.511

AO: arteria oftálmica. **ACR:** arteria central de la retina. **ACCPN:** Arterias ciliares cortas posteriores nasales. **ACCP-T:** Arterias ciliares cortas posteriores temporales. **VSM:** Velocidad sistólica máxima. **VDF:** Velocidad diastólica final. **IR:** Índice de resistencia.

Tabla 4. Comparación de hallazgos por ultrasonido ojo sano y enfermo en doppler basal vs 6 meses postratamiento

Arteria	SANO						p*	% cambio postx	ENFERMO						p*	% cambio postx
	BASAL			6 MESES					BASAL			6 MESES				
	Mediana	p25	p75	Mediana	p25	p75			Mediana	p25	p75	Mediana	p25	p75		
AO																
VSM	30.950	28.000	47.220	28.750	23.970	39.400	0.203	-7.108	35.700	29.650	48.475	28.900	19.375	38.350	0.114	-19.048
VDF	6.500	5.300	11.900	5.199	4.325	10.275	0.414	-20.015	7.200	5.700	12.400	4.700	4.100	10.275	0.059	-34.722
IR	0.785	0.735	0.833	0.790	0.745	0.850	0.164	0.637	0.800	0.698	0.830	0.775	0.723	0.810	0.953	-3.125
ACR																
VSM	12.050	9.174	15.650	13.250	10.950	15.400	0.202	9.959	12.200	8.725	14.475	14.600	11.875	15.125	0.241	19.672
VDF	4.550	2.425	5.000	4.000	3.475	5.250	0.332	-12.088	3.600	1.875	4.700	4.200	3.700	4.850	0.059	16.667
IR	0.680	0.600	0.770	0.625	0.575	0.742	0.507	-8.088	0.715	0.683	0.793	0.685	0.655	0.713	0.113	-4.196
ACCP-N																
VSM	9.800	6.650	17.090	13.350	11.600	15.400	0.740	36.224	12.350	9.925	14.950	12.750	9.575	18.750	0.508	3.239
VDF	3.450	2.375	5.550	4.800	4.250	6.125	0.019	39.130	3.350	2.675	5.050	4.250	3.475	7.050	0.330	26.866
IR	0.625	0.578	0.707	0.640	0.580	0.697	0.878	2.400	0.690	0.623	0.743	0.650	0.620	0.690	0.207	-5.797
ACCP-T																
VSM	14.100	11.450	18.900	14.100	10.575	15.425	0.878	0.000	12.100	10.300	15.425	13.450	10.500	20.000	0.440	11.157
VDF	4.850	3.613	6.725	4.500	3.650	5.350	0.799	-7.216	3.600	2.675	4.950	3.750	3.350	6.850	0.285	4.167
IR	0.665	0.625	0.715	0.665	0.648	0.683	0.953	0.000	0.720	0.645	0.733	0.695	0.588	0.722	0.683	-3.472

AO: arteria oftálmica. **ACR:** arteria central de la retina. **ACCPN:** Arterias ciliares cortas posteriores nasales. **ACCP-T:** Arterias ciliares cortas posteriores temporales. **VSM:** Velocidad sistólica máxima. **VDF:** Velocidad diastólica final. **IR:** Índice de resistencia.

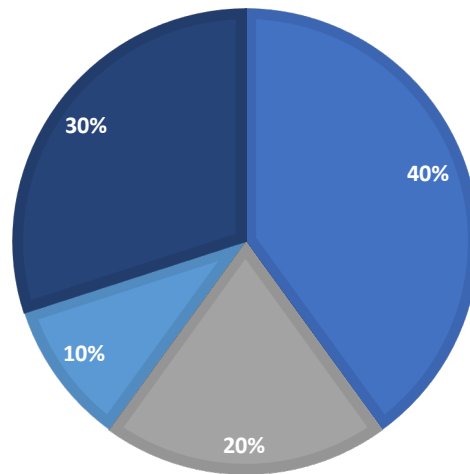


2. GRÁFICAS

Gráfica 1. Diagnósticos reumatológicos

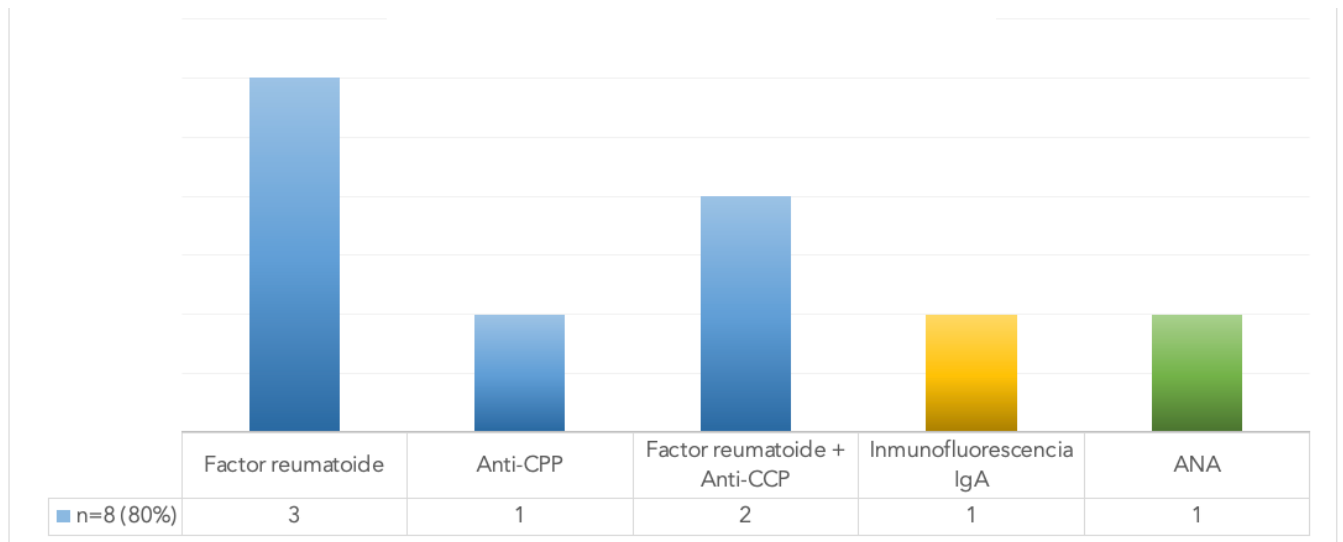
□

■ Previo (AR) ■ Seguimiento AR ■ Seguimiento Nefropatía por IgA ■ Ninguno



AR: Artritis reumatoide

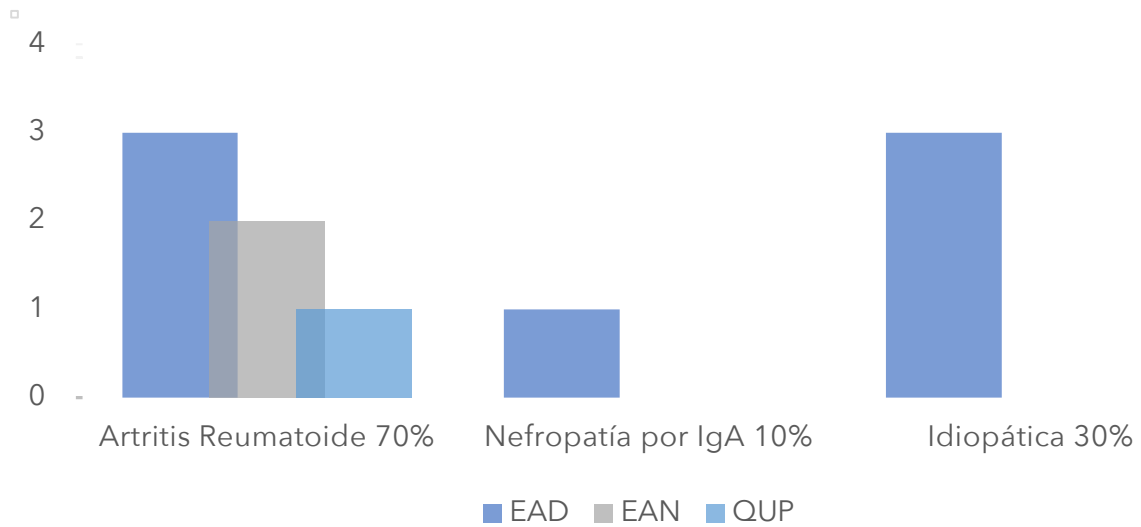
Gráfica 2. Pruebas inmunológicas



Anti-CCP: Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados. **IgA:** Inmunoglobulina A. **ANA:** anticuerpos antinucleares

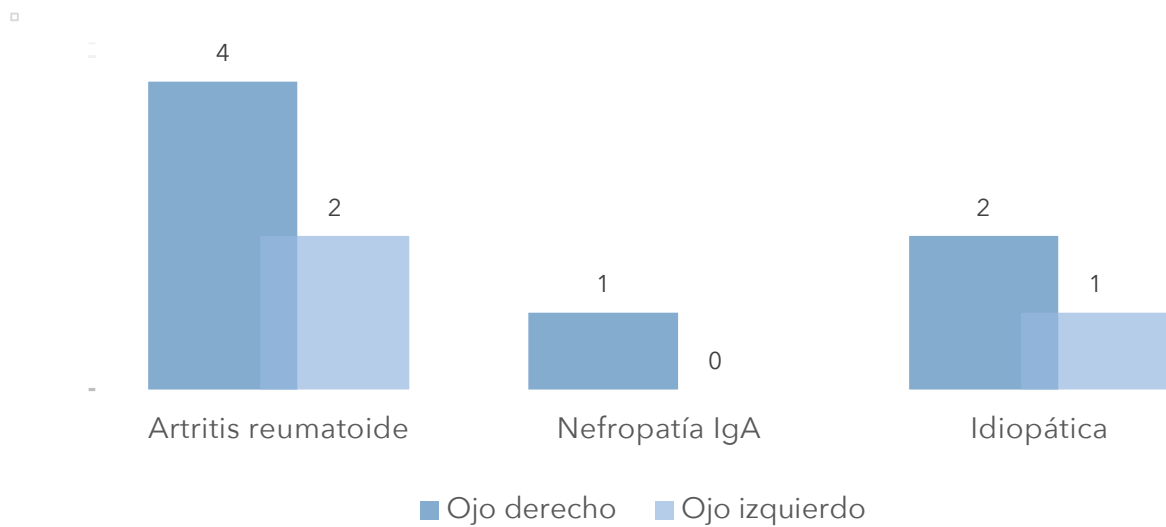


Gráfica 3. Diagnóstico oftalmológico y asociación sistémica



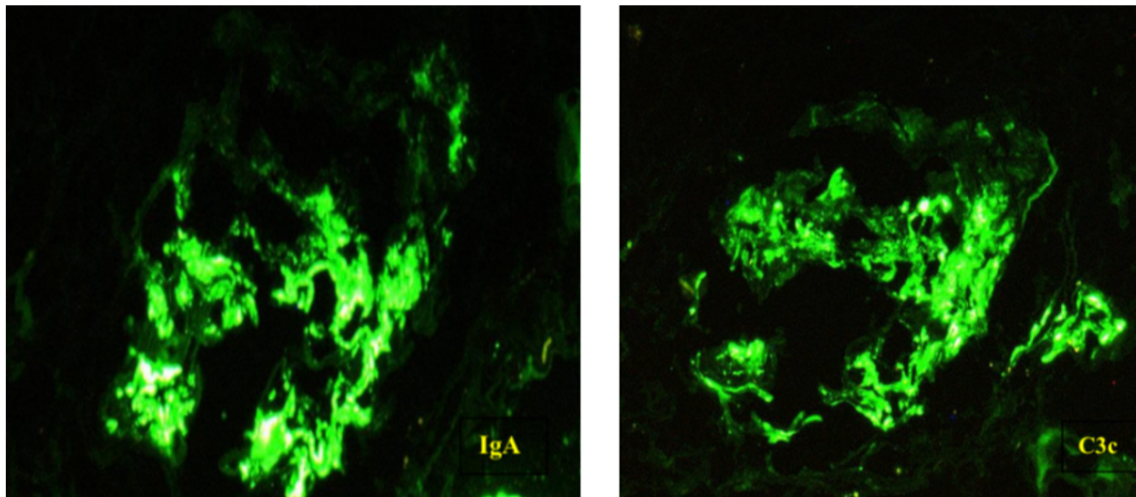
EAD: Escleritis anterior difusa. **EAN:** Escleritis anterior nodular. **QUP:** Queratitis ulcerativa periférica.

Gráfica 4. Ojo enfermo y asociación sistémica



3. IMÁGENES

Imagen 1. Resultados biopsia renal por inmunofluorescencia.



Inmunorreactante	Resultado
IgG	Negativo.
IgA	Positivo con patrón granular, global y difuso en el mesangio (3+).
IgM	Negativo.
C1q	Negativo.
C3c	Positivo con patrón granular, global y difuso en el mesangio (3+).
C4c	Negativo.
Fibrinógeno	Positivo de forma inespecífica en las asas capilares.
Albúmina	Positivo con patrón lineal por hiperfiltración en las membranas basales glomerulares.
Kappa	Positivo con patrón granular, global y difuso en el mesangio (3+).
Lambda	Positivo con patrón granular, global y difuso en el mesangio (3+).

Cortesía de patología quirúrgica y renal Dra Ma. Virgilia Soto Abraham, Dra Melany Vivanco Valenzuela.



REFERENCIAS

1. de la Maza MS, Foster CS, Jabbur NS. Scleritis Associated with Systemic Vasculitic Diseases. *Ophthalmology*. 1995;102(4):687-692. doi:10.1016/S0161-6420(95)30970-0
2. Wakefield D, Di Girolamo N, Thurau S, Wildner G, McCluskey P. Scleritis: Immunopathogenesis and molecular basis for therapy. *Prog Retin Eye Res*. 2013;35:44-62. doi:10.1016/j.preteyeres.2013.02.004
3. Jabs DA, Mudun A, Dunn JP, Marsh MJ. Episcleritis and scleritis: Clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):469-476. doi:10.1016/S0002-9394(00)00710-8
4. Akpek EK, Thorne JE, Qazi FA, Do D V., Jabs DA. Evaluation of patients with scleritis for systemic disease. *Ophthalmology*. 2004;111(3):501-506. doi:10.1016/j.ophtha.2003.06.006
5. Tuft SJ, Watson PG. Progression of Scleral Disease. *Ophthalmology*. 1991;98(4):467-471. doi:10.1016/S0161-6420(91)32269-3
6. Hoang LT, Lim LL, Vaillant B, Choi D, Rosenbaum JT. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated active scleritis. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(5):651-655. doi:10.1001/archophth.126.5.651
7. Galor A, Thorne JE. Scleritis and Peripheral Ulcerative Keratitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33(4):835-854. doi:10.1016/j.rdc.2007.08.002
8. McCluskey PJ, Watson PG, Lightman S, Haybittle J, Restori M, Branley M. Posterior scleritis: Clinical features, systemic associations, and outcome in a large series of patients. *Ophthalmology*. 1999;106(12):2380-2386. doi:10.1016/S0161-6420(99)90543-2
9. de la Maza MS, Jabbur NS, Foster CS. Severity of Scleritis and Episcleritis. *Ophthalmology*. 1994;101(2):389-396. doi:10.1016/S0161-6420(94)31325-X
10. Sainz De La Maza M, Molina N, Gonzalez-Gonzalez LA, Doctor PP, Tauber J, Foster CS. Clinical characteristics of a large cohort of patients with scleritis and episcleritis. *Ophthalmology*. 2012;119(1):43-50. doi:10.1016/j.ophtha.2011.07.013
11. Sainz De La Maza M, Molina N, Gonzalez-Gonzalez LA, Doctor PP, Tauber J, Foster CS. Clinical characteristics of a large cohort of patients with scleritis and episcleritis. *Ophthalmology*. 2012;119(1):43-50. doi:10.1016/j.ophtha.2011.07.013
12. Messmer EM, Foster CS. Vasculitic peripheral ulcerative keratitis. *Surv Ophthalmol*. 1999;43(5):379-396. doi:10.1016/S0039-6257(98)00051-4
13. Fong LP, de la Maza MS, Rice BA, Kupferman AE, Foster CS. Immunopathology of Scleritis. *Ophthalmology*. 1991;98(4):472-479. doi:10.1016/S0161-6420(91)32280-2
14. Bernauer W, Büchi ER, Daicker B. Immunopathological findings in posterior scleritis. *Int Ophthalmol*. 1994;18(4):229-231. doi:10.1007/BF00951803
15. Cao Y, Zhang W, Wu J, Zhang H, Zhou H. Peripheral Ulcerative Keratitis Associated with Autoimmune Disease: Pathogenesis and Treatment. *J Ophthalmol*. 2017;2017. doi:10.1155/2017/7298026
16. Gomes BF, Santhiago MR. Biology of peripheral ulcerative keratitis. *Exp Eye Res*. 2021;204(January):108458. doi:10.1016/j.exer.2021.108458
17. Solís Alfonso L, Mata Ramírez M. Orbital Doppler ultrasonography and reference arterial blood flow values in a Cuban population. *Rev Cuba Oftalmol*. 2018;31(3):1-10. <http://scielo.sld.cu>
18. Doppler and Contrast Agents. (2015, 8 marzo). Clinical Gate.



- <https://clinicalgate.com/doppler-and-contrast-agents/>
19. Yüksel H, Türkcü FM, Hamidi C, et al. Ocular blood flow changes in behçet disease patients with/without thrombotic disease. *Neuro-Ophthalmology*. 2014;38(3):122-126. doi:10.3109/01658107.2014.894536
 20. Sainz De La Maza M, Molina N, Gonzalez-Gonzalez LA, Doctor PP, Tauber J, Foster CS. Scleritis therapy. *Ophthalmology*. 2012;119(1):51-58. doi:10.1016/j.ophtha.2011.07.043
 21. Matos KTF, Arantes T, Souza AWS, Ramos MHMC, Allemann N, Muccioli C. Retinal angiography and colour Doppler of retrobulbar vessels in Takayasu arteritis. *Can J Ophthalmol*. 2014;49(1):80-86. doi:10.1016/j.jcjo.2013.09.014
 22. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the Use of Immunosuppressive Drugs in Patients. 2000;9394(00).
 23. Sánchez L, Dellamea M, Hurtado J, Zunino J, Togni F, Sosa M. Ecografía y Doppler oftálmicos. *Oftalmol Clin Exp*. 2016;9(3):88-97. doi:1851-2658
 24. Isik C, Yagci B, Yildirim C, Yaylali V, Tatlipinar S, Ozden S. Orbital color Doppler imaging in Behçet's disease with or without ocular involvement. *Int Ophthalmol*. 2007;27(1):37-42. doi:10.1007/s10792-007-9058-5
 25. Yilmaz S, Akarsu C. Changes in cerebral and ocular hemodynamics in Behçet's disease assessed by color-coded duplex sonography. *Eur J Radiol*. 2006;58(1):102-109. doi:10.1016/j.ejrad.2006.01.001
 26. Duranoğlu Y, Apaydin C, Karaali K, Yücel I, Apaydin A. Color Doppler imaging of the orbital vessels in Behçet's disease. *Ophthalmologica*. 2001;215(1):8-15. doi:10.1159/000050819
 27. Doctor P, Sultan A, Syed S, Christen W, Bhat P, Foster CS. Infliximab for the treatment of refractory scleritis. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(5):579-583. doi:10.1136/bjo.2008.150961
 28. Restrepo JP, Molina MP. Successful treatment of severe nodular scleritis with adalimumab. *Clin Rheumatol*. 2010;29(5):559-561. doi:10.1007/s10067-009-1368-8
 29. Ashok D, Ayliffe WH, Kiely PDW. Necrotizing scleritis associated with rheumatoid arthritis: Long-term remission with high-dose infliximab therapy [3]. *Rheumatology*. 2005;44(7):950-951. doi:10.1093/rheumatology/keh635
 30. Greenmyer JR, Stacy JM, Sahmoun AE, Beal JR, Diriri E. DAS28-CRP Cutoffs for High Disease Activity and Remission Are Lower Than DAS28-ESR in Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(9):507-511. doi:10.1002/acr2.11171
 31. van Riel PLCM, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(4):40-44.
 32. Vrijhoef HJM, Diederiks JPM, Spreuwenberg C, Der Linden S Van. Applying low disease activity criteria using the DAS28 to assess stability in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(5):419-422. doi:10.1136/ard.62.5.419
 33. Belmonte Serrano MÁ. ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideraciones clinimétricas y escenarios de simulación. *Reumatol Clin*. 2008;4(5):183-190. doi:10.1016/S1699-258X(08)72462-8
 34. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham vasculitis activity score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1827-1832. doi:10.1136/ard.2008.101279
 35. Brain O, Disturbance V, Nerve C, Headache L. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index SELENA Modification. Published online 2014:5-7.
 36. Petri M, Hopkins J. Disease activity assessment in SLE: do we have the right instruments?



- doi:10.1136/ard.2007.078477
37. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):18-24. doi:10.1136/ard.2008.094870
 38. Daniel Diaz J, Sobol EK, Gritz DC. Treatment and management of scleral disorders. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(6):702-717. doi:10.1016/j.survophthal.2016.06.002
 39. Okhravi N, Odufuwa B, McCluskey P, Lightman S. Scleritis. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(4):351-363. doi:10.1016/j.survophthal.2005.04.001
 40. McKibbin M, Isaacs JD, Morrell AJ. Incidence of corneal melting in association with systemic disease in the Yorkshire Region, 1995-7. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(8):941-943. doi:10.1136/bjo.83.8.941
 41. Bhamra M, Gondal I, Amarnani A, et al. Ocular Manifestations of Rheumatoid Arthritis: Implications of Recent Clinical Trials. *Int J Clin Res Trials*. 2019;4(2). doi:10.15344/2456-8007/2019/139
 42. Hernanz I, Larque AB, Quintana LF, et al. Scleritis and sclerokeratitis associated with IgA vasculitis: A case series. *Am J Ophthalmol Case Reports*. 2021;22(February):101100. doi:10.1016/j.ajoc.2021.101100
 43. Yüksel H, Türkcü FM, Hamidi C, et al. Ocular blood flow changes in behçet disease patients with/without thrombotic disease. *Neuro-Ophthalmology*. 2014;38(3):122-126. doi:10.3109/01658107.2014.894536