



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA**  
**DR ERNESTO RAMOS BOURS**

**T E S I S**

**ASOCIACIÓN ENTRE OJO SECO AL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE  
EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA**

**QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE OFTALMOLOGIA**

**PRESENTA:**

**Mayra Alejandra Fernández Colorbio**

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: Alma Carolina Verdugo Robles**

Hospital General del Estado de Sonora

**CODIRECTOR DE TESIS: Nohelia G. Pacheco Hoyos**

Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, Universidad de Sonora

Hospital General del Estado de Sonora

**COMITÉ TUTOR: Daniel Omar Ontiveros Pérez**

Hospital General del Estado de Sonora

**Manuel Enrique Chávez Lara**

Instituto Mexicano del Seguro Social

**Hermosillo Sonora; julio 2018**



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.

## FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DIRECTIVO DE TESIS

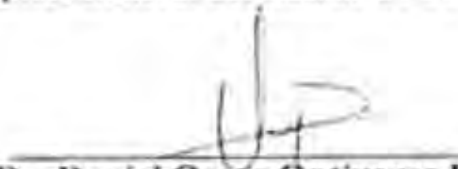
Los presentes hemos revisado el trabajo del médico residente de tercer año **Mayra Alejandra Fernández Colorbio** y lo encuentran adecuado para continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista en Oftalmología.



**Dra. Alma Carolina Verdugo Robles**  
Cirujano Oftalmólogo con especialidad en párpados y vías lagrimales  
Médico adscrito de oftalmológica en Hospital General del Estado de Sonora



**Nohelia G. Pacheco Hoyos**  
Codirector  
Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, Universidad de Sonora  
Hospital General del Estado de Sonora



**Dr. Daniel Omar Ontiveros Pérez**  
Cirujano Oftalmólogo con especialidad en retina  
Médico adscrito de oftalmológica en Hospital General del Estado de Sonora



**Dr. Manuel Enrique Chávez Lara**  
Epidemiólogo egresado de la UMAN  
Epidemiólogo del IMSS en Cd Juárez Hospital General Regional no. 66  
Director Médico de Centro Especializado en terapia física, rehabilitación y deporte Santana



Hospital General  
del Estado  
Dr. Ernesto Ramos Bours

## ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Hospital General del Estado  
"Dr. Ernesto Ramos Bours"  
División de Enseñanza e Investigación  
No. de oficio: SSS/HGE/EM/331/18

Hermosillo, Sonora a 23 de julio de 2018

### LIBERACIÓN DE TESIS

La División de Enseñanza e Investigación del Hospital General del Estado de Sonora hace constar que realizó la revisión del trabajo de tesis del médico residente **MAYRA ALEJANDRA FERNÁNDEZ COLORBIO** cuyo título es: "ASOCIACIÓN ENTRE OJO SECO AL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA" Con base en los lineamientos metodológicos establecidos por el Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours," se considera que la tesis reúne los requisitos necesarios para un trabajo de investigación científica y cumple con los requerimientos solicitados por la Universidad Nacional Autónoma de México. Por lo tanto, la División de Enseñanza e Investigación acepta el trabajo de tesis para ser sustentado en el examen de grado de especialidad médica; aclarando que el contenido e información presentados en dicho documento son responsabilidad del autor de la tesis.

ATENTAMENTE

**DR. JUAN PABLO CONTRERAS FÉLIX**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO

**M en C. NOHELIA G. PACHECO**  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA  
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO



C.c.p. Archivo  
NGPH



Hospital General  
del Estado  
Dr. Ernesto Ramos Bours

**Unidos logramos más**

Blvd. Luis Encinas Johnson S/N Colonia Centro  
Hermosillo, Sonora. Tels. (662) 2592501, 2592505  
[www.saludsonora.gob.mx](http://www.saludsonora.gob.mx)

## **AGRADECIMIENTOS**

Quisiera agradecer a la UNAM como mi casa de estudios que me permitió formarme en mi especialidad. A secretaria de salud por el apoyo económico durante estos años. Al Hospital General del Estado de Sonora que me abrió sus puertas, prestarme sus instalaciones, permitir conocer personas de gran calidad humana para trabajar hombro a hombro todos los días en este recorrido y la innumerable cantidad de pacientes que me ayudaron en la formación como médico especialista y aportaron para mi formación como persona.

Agradezco a la M. en C. Nohelia G. Pacheco Hoyos, por su ayuda, asesoramiento y sobre todo por su inestimable ayuda en el análisis estadístico de los resultados. Al Dr. León Sandoval Reumatólogo del Hospital General del Estado de Sonora. A la Dra. Carolina Verdugo, Dr. Daniel Ontiveros, Dr. Enrique Chávez que fueron parte del comité de tesis sin ustedes no habría sido posible la realización de la misma.

A todos mis maestros con los que tuve la oportunidad de estar presente en la consulta además de participar en alguna ocasión en distintos procedimientos quirúrgicos desde el primer año de mi especialidad, con quienes tuve el privilegio de formarme y a quienes estaré agradecido eternamente por sus enseñanzas.

A todos mis compañeros residentes actuales y pasados que a lo largo de la especialidad compartimos un sin número de experiencias dentro y fuera del hospital.

A todo el personal médico, de enfermería, trabajo social y demás departamentos con los que he compartido durante todos estos años.

A los pacientes incluidos o no en esta investigación que finalmente son la razón de nuestro quehacer diario.

## **DEDICATORIA**

La presente tesis está dedicada a mis padres Oscar Fernández y Norma Colorbio, a mis hermanos y sobrinas que han sido mi pilar, mi fortaleza, mi apoyo en todos los sentidos desde siempre y no fue la excepción la realización de mi especialidad, que aunque en la distancia nunca me dejaron sola.

A mi pareja Noel, que ha estado a mi lado apoyándome en cada decisión, en cada proyecto, en cada triunfo y fracaso que he tenido. Que con una palabra, un gesto o un acto me ayudo a levantarme, sacudirme, enfocarme y seguir adelante.

A mis amigas y amigos, tanto a mis 7 magnificas mujeres de Chihuahua que nunca dejan de creer en mí y me impulsan a ser mejor, como a las personas que dios puso en mi camino en estos 3 años en Hermosillo, en especial a Alejandra Apodaca y Gerardo Soto que más que amigos fueron mi familia.

Muchas gracias por ser y estar siempre.

## ÍNDICE

	<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
I.	Resumen	4
II.	Introducción	6
III.	Planteamiento del Problema y justificación	9
IV.	Objetivos (general y particulares)	11
V.	Marco Teórico	12
VI.	Materiales y métodos	22
VII.	Aspectos éticos y de bioseguridad	31
VIII.	Resultados y discusiones	32
IX.	Conclusiones	39
X.	Literatura citada	40
XI.	Anexos	
	Consentimiento informado	46
	Instrumento de Recolección de Datos	47

## **RESUMEN**

Objetivo: Describir la asociación de ojo seco en una población de pacientes con artritis reumatoide del Hospital General del Estado de Sonora. Métodos: estudio Observacional transversal descriptivo prospectivo en 80 pacientes, 158 ojos debido a 2 pacientes los cuales solo se evaluó un solo ojo, 1 por presentar evisceración de ojo izquierdo y lo otro por presencia de tumoración en parpado inferior causando ojo seco por alteración mecánica. Se evaluó la prevalencia de ojo seco mediante el test de Schirmer, tinción con fluoresceína y test de ruptura de la película lagrimal, tinción verde lisamina, tinción con rosa de bengala. La severidad del ojo seco se determinó mediante el Ocular Surface Disease Index (OSDI). Se evaluó también la agudeza visual de todos los paciente para valora la repercusión en la visión. Resultados: 75 % de los pacientes eran mujeres (60 pacientes), 25% eran hombres (20 pacientes). La incidencia de ojo seco fue del 39.87 % con el Test de Schirmer, 33.54% con la Tinción de Rosa de Bengala (TRB), 50 % con la tinción de fluoresceína (TF), 46.83% con el test de ruptura de la película lagrimal (TRPL), 38.60 % con tinción de verde lisamina. En cuanto a la sintomatología, el 60.12% de los pacientes presentaban algún tipo de incomodidad relacionada con el ojo seco. Se presentaron 26 pacientes con ojo seco y que además presentaron Artritis reumatoide (AR) y por otro lado, sólo 12 pacientes presentaron AR sin contar con ojo seco. Por lo que se presenta una asociación muy grande y significativa entre el ojo seco y la artritis reumatoide. Conclusiones: el ojo seco es la complicación más frecuente en pacientes con artritis reumatoidea, por lo que es importante su detección temprana y su manejo multidisciplinario para lograr prevenir las complicaciones oculares y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Además espero este trabajo sirva y aporte datos importantes como antecedente y como base para futuros



proyectos de investigación, ya que brindara no solo estadística importante para el hospital, sino que se busca la elaboración de un algoritmo para el manejo de pacientes con mayor riesgo de presentar ojo seco secundario a artritis reumatoide y su tratamiento.

## INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por edema articular, debilidad articular y destrucción de las articulaciones sinoviales que conducen a discapacidad severa y mortalidad prematura. (28) Desde hace varios años, se identificó y se reconoce actualmente el mayor riesgo de la población femenina, afectando a las mujeres 3-5 veces más que hombres. (12,15) Así como el riesgo mayor en pacientes entre los 30 y 50 años. Además, se ha identificado la presencia de factores desencadenantes para el inicio de la enfermedad. (30) La incidencia de AR varía de una población a otra. La prevalencia de AR se estima en 1% en la mayoría de los países desarrollados países, con una frecuencia que va desde menor o igual a 0.1% a 1.9% en encuestas de diferentes partes del mundo. (14,15)

El proceso inflamatorio de la AR no está restringido únicamente a las articulaciones. Este puede extenderse a múltiples órganos (p. ej., pulmones, corazón, vasos sanguíneos) además de los tejidos alrededor de las articulaciones, como tendones, ligamentos, músculos y glándulas extracelulares, incluso salivales y lagrimales (12). En el ojo, la enfermedad se presenta en forma de escleritis, epiescleritis, queratitis esclerosante, queratitis estromal aguda, queratoconjuntivitis seca secundaria, úlcera periférica y disolución corneal.(19,30) Según la Asociación Nacional de Reumatología del Reino Unido, alrededor de ¼ de los pacientes con AR presentan manifestaciones oftalmológicas.(29) La incidencia informada de ojo seco en la población general tiene una tasa del 5% al 17%, pero su incidencia en AR los pacientes son más altos (19% a 31%). Encontrándose estudios que reportan incidencia de ojo seco en pacientes con AR del 47%. Cuando se incluyó el ojo seco probable, la frecuencia del ojo seco fue extremadamente alta (91.7%). (18)

El término "enfermedad del ojo seco", a menudo sinónimo de "síndrome del ojo seco", "queratoconjuntivitis sicca "y" unidad funcional lagrimal disfuncional ", descuerdo al subcomité de definición y clasificación de DEWS (taller internacional de ojo seco) del 2007 es una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y la superficie ocular que causa síntomas de malestar, trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial en la superficie ocular va acompañada por incremento en la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular.(9,16)

Ojo seco puede ser el resultado de diversos mecanismos los cuales se encuentran lagrimeo deficiente debido a la disfunción de la glándula lagrimal, o de ojos evaporativos principalmente debido a la distensión de las glándulas de Meibomio.(13,18) Estas causas teniendo implicaciones más específicas como lo son alteraciones en la composición lagrimal (12, 13, 18), patología local que afecta el fluido lagrimal, la conjuntiva o córnea, ya sea en su etapa aguda o crónica, causando la liberación de múltiples células y mediadores de la inflamación.

Pacientes con AR muestran el importante papel de las citocinas inflamatorias, como factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina (IL) -1, IL-6, e IL-10, en el suero y en los fluidos sinoviales. (18) Encontrándose estas mismas en la película lagrimal de estos pacientes además de otros cambios importantes en la composición de la misma. Por lo que hoy en día los estudios se han concentrado en obtener información acerca de las proteínas lagrimales y linfocitos infiltrantes y su papel en la defensa de la superficie ocular y destrucción glandular como causa ojo seco. (12,13,18)

El diagnóstico de ojo seco se realiza mediante el interrogatorio, el examen oftalmológico y pruebas para disfunción de la película lagrimal. Todas estas pruebas evalúan signos oculares, la función visual, síntomas oculares y disparadores ambientales, para medir y obtener información de los signos, frecuencia de los síntomas en ojo seco, el impacto de estos en la función visual y finalmente, la severidad de la enfermedad. Para poder realizar un diagnóstico certero y brindar un manejo adecuado de la enfermedad y con esto repercutir en la calidad de vida del paciente.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

La artritis reumatoide afecta al 1 % de la población mundial y a todos los grupos étnicos. Su prevalencia internacional es de 0,3 a 1,5 %, es más frecuente en mujeres que en varones, con una relación de 2-3:1 y la edad más frecuente de aparición es entre la cuarta y sexta década de la vida. (11,12,14,15). El compromiso ocular en la AR generalmente se relaciona con una artritis de larga evolución y la principal complicación extra articular es el ojo seco.(1,2,7,18,23)

En Norte América y Europa del Norte, se estima una incidencia de 20 a 50 casos por cada 100,000 habitantes. En Europa del sur se han reportado incidencias más bajas, entre 9 y 24 casos por 100,000 habitantes. (30) La prevalencia en América y Europa del norte, se estima que sea 0.5-1.1%, mientras que en el sur de Europa se ha reportado 0.3-0.7%. En Estados Unidos, la prevalencia en mujeres es 1.4%, mientras que en hombres es 0.74% (30) El proceso inflamatorio de la AR no está restringido únicamente a las articulaciones. Este puede extenderse a múltiples órganos (p. ej., pulmones, corazón, vasos sanguíneos) además de los tejidos alrededor de las articulaciones, como tendones, ligamentos, músculos y glándulas extracelulares, incluso salivales y lagrimales (12). En el ojo, la enfermedad se presenta en forma de escleritis, epiescleritis, queratitits esclerosante, queratitits estromal aguda, queratoconjuntivitis seca secundaria, úlcera periférica y disolución corneal.(18,29) Según la Asociación Nacional de Reumatología del Reino Unido, alrededor de ¼ de los pacientes con AR presentan manifestaciones oftalmológicas.(29) La incidencia informada de ojo seco en la población general tiene una tasa del 5% al 17%, pero su incidencia en AR los pacientes son más altos (19% a 31%). Encontrándose estudios que reportan incidencia

de ojo seco en pacientes con AR del 47%. Cuando se incluyó el ojo seco probable, la frecuencia del ojo seco fue extremadamente alta (91.7%). (18) Presentando esta importancia en la variación dependiente de área geográfica, y no solo teniendo en cuenta el país si no que de estado a estado varia, incluso de ciudad en ciudad, dependiendo mucho del clima de cada entidad, entre otros desencadenantes.

En el Hospital General del Estado de Sonora se tiene una alta prevalencia de pacientes con artritis reumatoide. Sin embargo, se ha observado subnotificación hacia el servicio de oftalmología por patología de ojos seco asociado a la enfermedad antes mencionada, por lo que se desconoce el comportamiento de ambas entidades y la asociación que existe entre ellas. Por lo que surge la siguiente pregunta

¿Cuál es la asociación entre ojo seco al diagnóstico de artritis reumatoide en pacientes del Hospital General del Estado de Sonora?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Describir la asociación del ojo seco en paciente con artritis reumatoide en el Hospital General del Estado de Sonora

### **OBJETIVOS PARTICULARES:**

- Identificar la proporción de pacientes de la consulta de Reumatología con diagnóstico de artritis reumatoide que presenten ojo seco.
- Evaluar la existencia de ojo seco en los pacientes en la consulta de oftalmología mediante revisión médica
- Describir el grado de ojo seco de los pacientes del Hospital General en el periodo de estudio.

## MARCO TEÓRICO

### Artritis Reumatoide

El Colegio Americano de Reumatología (2010), la define como una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por inflamación, sensibilidad y destrucción articular, que lleva a discapacidad severa y mortalidad prematura. (29) La sinovia, membrana presente en las articulaciones sinoviales, encargada de la producción del líquido sinovial, es la principal estructura afectada. Los cambios inflamatorios subsecuentes llevan a la destrucción tanto de cartílago como de hueso. Otros muchos órganos pueden verse afectados en el proceso de la enfermedad debido a que los cambios inflamatorios no se limitan a las articulaciones, sino que se dan a nivel sistémico, debido a la presencia en la circulación sanguínea de autoanticuerpos.(14)

La artritis reumatoide (AR) es quizás la más común artritis inflamatoria, que afecta al 1 % de la población mundial y a todos los grupos étnicos. Su prevalencia internacional es de 0,3 a 1,5 %, es más frecuente en mujeres que en varones, con una relación de 2-3:1 y la edad más frecuente de aparición es entre la cuarta y sexta década de la vida. (11,12,14,15). El compromiso ocular en la AR generalmente se relaciona con una artritis de larga evolución y la principal complicación extra articular es el ojo seco (1,2,7,18,23). En Norte América y Europa del Norte, se estima una incidencia de 20 a 50 casos por cada 100,000 habitantes. En Europa del sur se han reportado incidencias más bajas, entre 9 y 24 casos por 100,000 habitantes. (30) La prevalencia en América y Europa del norte, se estima que sea 0.5-1.1%, mientras que en el sur de Europa se ha reportado 0.3-0.7%. En Estados Unidos, la prevalencia en mujeres es 1.4%, mientras que en hombres es 0.74% (30) El proceso



inflamatorio de la AR no está restringido únicamente a las articulaciones. Este puede extenderse a múltiples órganos (p. ej., pulmones, corazón, vasos sanguíneos) además de los tejidos alrededor de las articulaciones, como tendones, ligamentos, músculos y glándulas extracelulares, incluso salivales y lagrimales (12). En el ojo, la enfermedad se presenta en forma de escleritis, epiescleritis, queratitis esclerosante, queratitis estromal aguda, queratoconjuntivitis seca secundaria, úlcera periférica y disolución corneal.(18,29) Según la Asociación Nacional de Reumatología del Reino Unido, alrededor de ¼ de los pacientes con AR presentan manifestaciones oftalmológicas.(29) La incidencia informada de ojo seco en la población general tiene una tasa del 5% al 17%, pero su incidencia en AR los pacientes son más altos (19% a 31%). Encontrándose estudios que reportan incidencia de ojo seco en pacientes con AR del 47%. Cuando se incluyó el ojo seco probable, la frecuencia del ojo seco fue extremadamente alta (91.7%). (18)

Las tasas de mortalidad en pacientes con AR son mayores que en la población que no la padece; la expectativa de vida decrece entre 3 y 10 años en los primeros. La mayor mortalidad en la población con AR se ha asociado a complicaciones cardiovasculares, pulmonares, infecciosas, hematológicas, y gastrointestinales. (29)

La Artritis Reumatoide es reconocida como una enfermedad multifactorial, asociada tanto a factores genéticos como ambientales. La principal hipótesis sobre su etiología sugiere, que es el resultado de la exposición a un desencadenante ambiental de una persona genéticamente susceptible. Las mujeres se ven afectadas 3 veces más que los hombres y, aunque el mecanismo por el cual existe mayor prevalencia en el género femenino se desconoce aún, se sospecha que el hecho esté influenciado por mecanismos hormonales. Además, entre los 35 y 50 años de edad se presenta el 80% de casos, siendo el pico máximo

la quinta década de la vida, tiempo en que se presentan los mayores cambios hormonales en las mujeres. En hombre con AR se han documentado niveles bajos de testosterona; a su vez, en pacientes femeninas con AR, el embarazo conduce generalmente a una remisión de la enfermedad, la cual recobra su nivel un tiempo luego del parto. Algunos estresantes como cambios hipotálamo-pituitario-adrenales durante eventos traumáticos de la vida, afectan la regulación inmune y producción de citocinas; ciertas proteínas de choque térmico producidas en eventos como éstos, crean complejos inmunes que pueden desencadenar la producción de Factor Reumatoide. (29,14,15)

Aunque las causas precisas de la AR siguen siendo inciertas, las influencias ambientales y genéticas son claramente factores. Siendo una enfermedad compleja que involucra numerosos tipos de células, incluyendo macrófagos, células T, células B, fibroblastos, condrocitos, neutrófilos, mastocitos y células dendríticas. Varios genes están implicados en la susceptibilidad a la AR y gravedad de la enfermedad, incluidos los complejos mayores de la histocompatibilidad de clase II (MHC), *PTPN22* y muchos genes que regulan las respuestas inmunes.

La AR se considera principalmente una enfermedad de las articulaciones, pero las respuestas inmunes sistémicas anormales son evidentes y pueden causar una variedad de manifestaciones extra-articulares. Por lo que no es una entidad patogénica única sino que es una colección de trastornos que varían según la genética y desencadenadores ambientales

Los genes desempeñan un papel clave en la susceptibilidad y severidad de la AR. Genes MHC clase II, especialmente aquellos con ciertas secuencias en el surco de unión al antígeno, son las más prominentes asociaciones genéticas. Las asociaciones del antígeno

leucocitario humano (HLA) -DR podrían ser relacionado con la unión eficiente y la presentación de modificaciones péptidos.

Asociaciones genéticas recientemente definidas en más de 100 genes incluyendo polimorfismos en *PTPN22* , *PADI4* y genes involucrados en la función inmune sugieren que las asociaciones en AR son complejas e involucran muchas vías.(14)

El microbioma y el estrés ambiental en la mucosa las superficies contribuyen a la etiología de la AR. Aunque no se ha establecido un vínculo etiológico, patógenos como virus, retrovirus, bacterias y el micoplasma se ha asociado con AR. Un único "patógeno RA" es poco probable, aunque el microbioma en las superficies de la mucosa juega un papel clave. Estrés inflamatorio repetido, especialmente a través de receptores que reconocen las moléculas comunes producidas por patógenos en un individuo genéticamente susceptible, podría contribuir a péptidos alterados a través de la citrulinación, descomposición de la tolerancia y posterior autoinmunidad. Se ha dedicado un esfuerzo considerable para evaluar el papel de agentes infecciosos en AR. Un potencial patógeno podría iniciar la enfermedad a través de una variedad de mecanismos, incluida la infección directa de la membrana sinovial, la activación de inmunidad innata mediante receptores de reconocimiento de patrones que se unen a los componentes del agente, o a través del mimetismo molecular que induce una respuesta inmune adaptativa autorreactiva

### **Manifestaciones extraarticulares**

Inflamación en la artritis reumatoide no solo involucra estructuras articulares, sino que también puede involucrar tejidos extraarticulares, lo que lleva al desarrollo de nódulos subcutáneos y otros hallazgos mucocutáneos, serositis, cardiopulmonar, neurológico, ocular

y complicaciones hematológicas por nombrar solo algunas. Las más importantes características extraarticulares están relacionadas con inflamación y daño vascular. Manifestaciones extra-articulares se observan reacciones en hasta el 50% de los pacientes con artritis reumatoide y generalmente auguran un mal pronóstico, incluido un aumento morbilidad y mortalidad.

Dentro de las manifestaciones extraarticulares se encuentran las oculares presentándose hasta en un 25% de pacientes con AR, dentro de las que se incluyen síndrome de ojo seco o queratoconjuntivitis sicca siendo esta la más común de todas mencionado ya con anterioridad, síndrome de Sjögren, escleritis, epiescleritis, queratitis, ulceración corneal periférica, glaucoma. (29)

La epiescleritis típicamente se presenta como indolora ojo rojo sin pérdida de visión o descarga franca, este último más indicativo de conjuntivitis. La inspección revela vasos sanguíneos hinchados que se mueven con ligera presión y parar en el límite límbico. La escleritis también produce esclerosis, inyección sin descarga, pero en contraste con epiescleritis, esto suele ir acompañado de dolor informado por el paciente y precipitado por la palpación del globo, y también puede ser asociado con áreas de coloración oscura. Manifestando con niveles variables de afectación, la escleritis puede ser localizada y superficial o más generalizada, y se extienden a capas de tejido más profundas. En casos severos, una participación más profunda puede caracterizarse por una reabsorción escleral granulomatosa que conduce a la escleromalacia perforans. Considerando que epiescleritis generalmente se puede tratar con antiinflamatorio tópico agentes, el tratamiento de la escleritis requiere sistemáticamente o terapia inmunomoduladora intraocular. En algunos

casos, el la esclerótica puede adelgazarse, incluso en ausencia de inflamación, y conducir a escleromalacia.

Otras formas de afectación ocular en AR incluyen crónica blefaritis o, raramente, úlceras isquémicas perilímbicas. Este último la condición es causada por la deposición de crioproteínas (Complejos RF-IgG), que pueden conducir a la perforación del camara anterior. La iritis y la uveítis pueden ocurrir en la AR pero son más comúnmente visto con otras afecciones reumáticas (por ejemplo, espondiloartropatías, sarcoidosis, enfermedad de Behçet y artritis idiopática juvenil) (15)

### **Síndrome del ojo seco**

El término síndrome del ojo seco se ha definido como «una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que cursa con molestias, trastorno visual e inestabilidad de la película lagrimal, con un posible daño de la superficie ocular. Se acompaña de un aumento de la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular» (DEWS, 2007) (9)

La unidad funcional lagrimal (UFL) es un sistema integrado formado por las glándulas lagrimales, la superficie ocular (la córnea, la conjuntiva y las glándulas de Meibomio) y los párpados, así como los nervios sensoriales y motores que conectan todas estas estructuras. Una alteración en cualquiera de los componentes que la conforman pudiera ocasionar como consecuencia la presencia de ojo seco ya que esta es la encargada de regular los principales componentes de la película lagrimal y responder a factores ambientales, endocrinológicos y corticales. (10)

El ojo seco es una enfermedad crónica inflamatoria que puede ser iniciada por numerosos factores extrínsecos o intrínsecos que promueven una inestabilidad y hiperosmolaridad en la película lagrimal. Estos cambios en la composición de la lágrima, en algunos casos combinados con factores sistémicos, conducen a un ciclo inflamatorio que causa enfermedad epitelial de la superficie ocular y estimulación neuronal. La desecación aguda activa las vías de señalización de estrés en el epitelio de la superficie ocular y las células inmunes residentes. Esto desencadena producción de mediadores inflamatorios innato que estimulan la producción de metaloproteasa, reclutamiento de células inflamatorias y maduración de células dendríticas. Estos mediadores, combinados con la exposición de autoantígenos, pueden conducir a una respuesta adaptativa. La disrupción de la barrera de la córnea se desarrolla por lisis mediada por proteasas de las uniones epiteliales, lo que lleva a la muerte celular acelerada; descamación, irregularidad y poca lubricación de superficie corneal; exposición y sensibilización de los nociceptores epiteliales. Disfunción y muerte de células caliciformes promovidos por el interferón gamma T helper 1 citoquina. Estos cambios epiteliales desestabilizan aún más la lágrima, amplifican la inflamación y crean un círculo vicioso.

Los numerosos factores extrínsecos (p. Ej., Desecantes medio ambiente, exposición) e intrínseco (p. ej., envejecimiento, autoimagen comunidad, secado de medicamentos) que pueden contribuir a este ciclo inflamatorio demuestra por qué a menudo es difícil para atribuir una sola causa para la mayoría de los casos de enfermedad de ojo seco y la importancia de abordar todos los factores de riesgo modificables. (17)

Principales causas etiológicas del ojo seco toman en cuenta la influencia del ambiente sobre el inicio y el tipo de ojo seco en un individuo, dando al término “ambiente”

un sentido amplio, incluyendo los estados corporales que habitualmente experimenta el individuo llamando a este como “ambiente interno” y/o el resultado de la exposición a condiciones que representan el “ambiente exterior.”(9)

### **Clasificación de ojo seco**

El ojo seco se clasifica en 2 grandes grupos:

El ojo seco por falta de secreción acuosa tiene dos subgrupos principales, el ojo seco asociado al síndrome de Sjögren y el no asociado con el síndrome de Sjögren.

El ojo seco evaporativo puede ser intrínseco, en donde la regulación de la pérdida evaporativa de la película lagrimal se ve directamente afectada, parpadeo, así como los efectos de la acción de los medicamentos, como los retinoides sistémicos. El ojo seco evaporativo extrínseco incluye incluyendo la enfermedad alérgica del ojo.(9)

Existe también una clasificación de ojo seco con base a su gravedad considerada por el subcomité en el DEWS DE 2007 de utilidad clínica importante. El cual se ilustra en el cuadro 1.

CUADRO 1 Esquema para la clasificación de la gravedad del ojo seco

Nivel de gravedad del ojo seco	1	2	3	4*
Incomodidad, gravedad y frecuencia	Leve y/o episódico; ocurre bajo estrés ambiental	Episódico o crónico moderado, con o sin estrés	Frecuente o constante grave sin estrés	Severo y/o discapacitante y constante
Síntomas visuales	Ninguno o fatiga episódica leve	Episódico molesto y/o limitante	Molesto, crónico y/o constante, limitante	Constante y/o posiblemente discapacitante
Inyección conjuntival	Ninguno a leve	Ninguno a leve	+/-	+ / ++
Tinción conjuntival	Ninguno a leve	Variable	Moderado a marcado	Marcado
Tinción corneal (severidad/ubicación)	Ninguno a leve	Variable	Central marcado	Erosiones punteadas severas
Signos corneales/lagrimal	Ninguno a leve	Desechos leves, ↓ menisco	Queratitis filamentosa, agregación de moco, ↑ desechos en las lágrimas	Queratitis filamentosa, agregación de moco, ↑ desechos en las lágrimas, ulceración
Párpado/Glándulas de meibomio	MGD variablemente presente	MGD variablemente presente	Frecuente	Triquiasis, queratinización, simbléfaron
TFBUT (seg)	Variable	≤10	≤5	Inmediato
Puntuación de Schirmer (mm/5 min)	Variable	≤10	≤5	≤2

\*Debe presentar signos y síntomas. TFBUT: tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína. MGD: disfunción de la glándula de meibomio  
 Reimpreso con permiso de Behrens A, Doyle JJ, Stern L y col. Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations. Cornea 2006;25:90-7

Esquema tomado de “The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007).

La incidencia informada de ojo seco en la población normal En general, la tasa es del 5% al 17%, pero su incidencia en AR los pacientes son más altos (19% a 31%). En este estudio, la incidencia de ojo seco en pacientes con AR (47%) fue similar a la incidencia informada por un estudio previo que utilizó el mismo método. Cuando se incluyó el ojo seco probable, la frecuencia del ojo seco fue extremadamente alta (91.7%). Por otra parte, se debe hacer hincapié en que incluso en no SS pacientes, el 90% de los pacientes fueron diagnosticados con definitiva o probable ojo seco. (18)



La causa del ojo seco en pacientes con AR podría ser el resultado de patología local que afecta el fluido lagrimal, la conjuntiva o córnea porque anti-Ro / SSA y anti-La / SSB se han encontrado no solo en el suero, pero también en la saliva, glándulas salivales labiales, y lágrima. Pacientes con AR a menudo muestran alguna indicación de el importante papel de las citocinas inflamatorias, como factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina (IL) -1, IL-6, e IL-10, en el suero y en los fluidos sinoviales. (18)

### **Tratamiento**

El tratamiento de la enfermedad depende tanto de la severidad, como de la causa de la misma. En general, se utilizan lágrimas artificiales, con el objetivo de reponer la capa lagrimal deficiente y para diluir las citocinas inflamatorias presentes en el ojo. Debido a su asociación con la inflamación, puede ser útil el uso de esteroides tópicos o medicamentos antiinflamatorios no-esteroides. Además, en presencia de complicaciones corneales, suele ser necesario el uso de antibióticos tópicos. En pacientes con enfermedad severa, suelen ser necesarios medicamentos inmunomoduladores tópicos o sistémicos dentro de los que figura la ciclosporinaA. (10)

## **MATERIALES Y MÉTODO**

### **Diseño del estudio**

Observacional transversal descriptivo prospectivo

### **Población y periodo de estudio**

Periodo propuesto:

Marzo del 2018 a Julio 2018

Población de estudio y elección de la muestra:

Para seleccionar la muestra se consideraron un solo grupo de estudio. La población del grupo estuvo constituida por 80 pacientes (158 ojos) que cumplan con los criterios de inclusión. Se descartó 1 ojo en 2 pacientes, 1 por presentar evisceración de ojo izquierdo y lo otro por presencia de tumoración en parpado inferior causando ojo seco por alteración mecánica. El criterio de elección de la muestra fue por un muestreo por conveniencia (no probabilístico).

### **Criterios de selección**

La población de estudio estuvo constituida por los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide con presencia de ojo seco y pacientes con diagnóstico de ojo seco de la consulta de oftalmología que cumplieron con los criterios de inclusión y que sean atendidos en el Hospital General del Estado de Sonora.

### **Criterios de inclusión**

- Paciente del servicio de oftalmología del Hospital General del Estado de Sonora con o sin diagnóstico de ojo seco.

- Paciente del servicio de reumatología y oftalmología del Hospital General del Estado de Sonora con diagnóstico de artritis reumatoide
- Paciente que acepten participar y firmar consentimiento

#### Criterios de exclusión

- Pacientes que presentaran alguna enfermedad de la superficie corneal diferente a ojo seco.
- Pacientes que por incapacidad física no pudieron ser evaluados en la lámpara de hendidura.
- Pacientes que no acepten participar.
- Pacientes con ceguera.
- Pacientes con parálisis facial.
- Pacientes con enfermedades autoinmunes con excepción de AR.
- Pacientes con patologías palpebrales.

#### Criterios de eliminación

Pacientes quienes decidan abandonar el estudio.

#### **Descripción metodológica del estudio**

##### **Desarrollo metodológico**

- 1.- Se acudió a la consulta de Reumatología, a los pacientes que tengan diagnóstico de AR se les solicitó su colaboración para participar en este estudio
- 2.- Se identificaron a los pacientes de la consulta de oftalmología que aceptaron participar en la investigación.

3.- Se realizó examen oftalmológico llevando a cabo las pruebas utilizadas para el diagnóstico de ojo seco la cuales son la tinción con Rosa de Bengala (TRB), tinción con fluoresceína (TF), tinción con verde de Lisamina (TVL), test de Schirmer y tiempo de ruptura de la película lagrimal (TRPL), se realiza la evaluación de agudeza visual con el uso de la cartilla de Snellen, así como se aplicó el índice de enfermedad de superficie ocular (OSDI ) a aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión.

4.- Se determinó el diagnóstico de ojo seco con las técnicas ya descritas anteriormente.

6.- Se brindó atención a aquellos que resulten con dx de ojo seco.

### **Material de análisis**

#### Evaluación de los síntomas

Se realizó a todos los pacientes el índice de enfermedad de superficie ocular (OSDI). El OSDI, fue desarrollado por Outcomes Research Group en Allergan Inc (Irvine, California), el cual es cuestionario que consta de 12 preguntas que analizan la presencia de síntomas y el impacto de la enfermedad en la función visual y en la vida diaria. Estos 12 ítems están graduados en una escala de 0 a 4, correspondiendo 0 a “Nunca” y 4 a “Siempre” dependiendo de la presencia de síntomas durante la última semana. Siendo este entonces un instrumento diseñado para proporcionar una evaluación rápida de los síntomas de irritación ocular compatibles con la enfermedad del ojo seco y como ya fue mencionado su impacto en la visión y calidad de vida del paciente. (11)

El valor final del OSDI se calcula aplicando la siguiente ecuación:

$$\text{OSDI} = [(\sum \text{Puntuaciones preguntas respondidas}) \times 100] / [(n^\circ \text{ preguntas respondidas}) \times 4]$$

De esta manera, la puntuación del OSDI se presenta en una escala de 0 a 100, donde valores elevados se correlacionan con una mayor discapacidad. Y así es posible clasificar de acuerdo a su severidad como se muestra en la tabla no 1. (3,11)

Tabla 1. Grado de severidad según la puntuación del OSDI

Puntuación	0 a 12	13 a 22	22 a 32	33 a 100
Grado de severidad	NORMAL	MEDIO	MODERADO	SEVERO

### Evaluación de los signos

Se realizara exámenes de ojo seco en ambos ojos, en el siguiente orden:

#### 1. Toma de agudeza visual

Se utilizara la notación de Snellen el cual es el método más habitual de expresar la medida de la agudeza visual. Por convenio se escribe como una fracción, pero no es una expresión matemática. El número en el numerador equivale a la distancia de prueba entre el ojo y la escala empleada, expresada en pies. En el denominador se escribe la distancia a la que una persona con la visión sana puede leer la misma figura. La medición tradicional de la agudeza lejana se basa en una prueba visual en la que un objeto subtende sobre la retina un ángulo visual de 5 min de arco cuando el paciente está a 20 pies de ese objeto. La distancia al objeto de prueba puede ser arbitraria, pero el ángulo visual subtendido por un objeto estándar correspondiente a 20/20 debe ser de 5 min de arco. (31)

Para la clasificación de la AV se hizo referencia a la definición de limitación visual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su décima revisión: normal ( $>20/25$ ), limitación leve ( $20/25-20/60$ ), moderada ( $20/70-20/400$ ) y severa ( $<20/400$ ), con respecto a la agudeza visual mejor corregida la cual se consigue con la toma de agudeza visual con el uso de agujero estenopeco.

## 2. Test de Schirmer

Mide la producción de lágrima, valor directamente relacionado con el flujo lagrimal.

Existiendo varias versiones de este test: Schirmer I, II y basal.

El test de Schirmer I consiste en insertar en el tercio externo de la conjuntiva bulbar inferior el extremo de una tira de papel secante de 5 mm de ancho y 30 mm de longitud, dejando que se impregne de lágrima durante 5 minutos. Pasando este tiempo, se retira y se mide la longitud de la tira humedecida con la lágrima. Esta modalidad de test evalúa la secreción total (basal y refleja). El punto de corte del test Schirmer I está entre 5 y 15 mm, dependiendo de los autores. (4) La cual será la utilizada en este estudio.

## 3. Tinción de la córnea con fluoresceína.

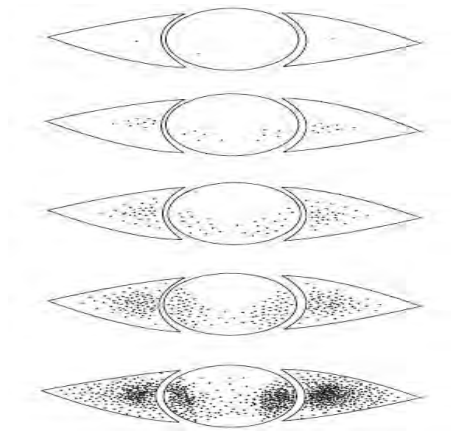
Se realizó con la calificación de Oxford Schema, que va desde el grado 0 hasta el 4 (0 ausente, 1 mínimo, 2 leve, 3 moderado, 4 severo), basado en número de puntos punteados para la córnea interpalpebral total expuesta. Como se muestra en la figura

1.

La tinción se realiza instilando fluoresceína en el saco conjuntival, o con tiras impregnadas del colorante que se aplican en la conjuntiva bulbar para mejorar la visibilidad y maximizar la absorción de fluoresceína. La exploración se debe realizar 2 minutos después de la instilación, con la lámpara de hendidura y el filtro de luz azul cobalto. La ausencia de tinción indica la integridad del epitelio corneal.

(4)

Figura 1. Calificación de Oxford



#### 4. Tiempo de ruptura con fluoresceína (BUT)

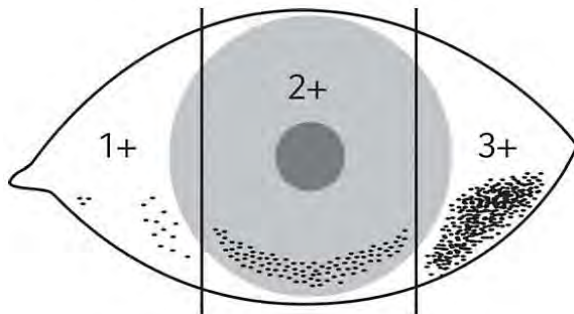
Evalúa la estabilidad de la película lagrimal. Su visualización se realiza con la lámpara de hendidura y el filtro azul. Se medirá instilando una gota de fluoresceína contando los segundos después de un parpadeo antes de que se rompa la película lagrimal. Tomando una mediana de tres mediciones por ojo, siguiendo los protocolos estándar.

Se consideran valores normales de BUT los superiores a 10 segundos. (4)

## 5. Tinción de la córnea con Rosa de Bengala

Se realizó la aplicación de rosa de bengala en fondos de saco conjuntivales a una concentración al 1% o menos para evitar la toxicidad que esta provoca en la superficie ocular además de la aplicación previa de anestésico para evitar la irritación ocular, examinándose con lámpara de hendidura mediante la ayuda del filtro verde. La zona expuesta de la superficie ocular se divide en tres sectores (conjuntiva nasal, conjuntiva temporal y córnea), graduando la tinción de cada uno de ellos de 0 a 3 según el criterio de Van Bijsterveld como se muestra en la figura 2. Sumando estos tres valores obtenemos una puntuación que, de ser superior a 3-5, determinaría la presencia de síndrome de ojo seco. (4)

Figura 2. Sistema de Van Bijsterveld



## 6. Tinción de la conjuntiva nasal y temporal con verde de lisamina.

Se realizara con el esquema de clasificación de Oxford, puntuando tanto la zona temporal como la nasal y tomando la suma de estas puntuaciones por ojo. Se aplicara la tinción en saco conjuntival y se visualizara en la lámpara de hendidura. Con en las tinciones previas ya descritas.



## **Recursos empleados**

### *Recursos humanos:*

La realización de las pruebas clínicas y la aplicación del cuestionario fue a cargo de un médico residente de oftalmología del Hospital General del Estado de Sonora.

Finalmente cuando se contó con la información necesaria se formuló la base de datos, se acude con asesor metodológico para realizar las cuestiones estadísticas.

### *Recursos físicos:*

Para llevar a cabo la investigación correspondiente, se utilizó como espacio físico el edificio del servicio de oftalmología del Hospital General del Estado de Sonora.

Se realizó prueba de agudeza visual con la cartilla de Snellen como la normativa lo indica. Posteriormente se aplica cuestionario OSDI, el cual se anexa al final. Además de la aplicación de las pruebas de Schirmer mediante el uso de tiras de papel filtro; se procedió a la biomicroscopía mediante la utilización de lámpara de hendidura Haag Streit con fines de evaluar e identificar algún criterio de exclusión a la exploración física, procediendo entonces a la aplicación de fluoresceína en fondo de saco con tiras 1 mg, y se captó el grado de afectación con escala de Oxford, se mide el tiempo de ruptura de película lagrimal, posteriormente se aplicó la tinción de verde lisamina en fondo de saco con tiras 1.5 mg y se captó de igual manera el grado de afectación con la escala de Oxford. Explicando estos procedimientos con anterioridad. Por último se aplica la tinción de Rosa de Bengala con tiras de 1.5mg en fondos de saco conjuntival, determinando la afectación de la superficie ocular con el score de Van Bijsterveld.

### *Recursos financieros:*

El costo de los insumos utilizados, así como el equipo de cómputo y espacio físico de la investigación fueron cubiertos por médico residente a cargo de la investigación, asesor de

tesis y así como insumos del propio servicio de oftalmología del Hospital General del Estado de Sonora.

### **Aspectos éticos de la investigación**

El presente trabajo fue realizado con fines médicos y de diagnóstico, siempre cuidando la identidad e integridad de las pacientes que participen en la investigación. Durante el análisis de datos no se hace referencia de la identidad de ninguno de los pacientes participantes y todos los datos personales de los participantes fueron manejados de forma confidencial. En conjunto con lo anterior, la presente investigación se realizó tomando en cuenta el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.(32) El Reglamento de la Ley General en Salud en Materia de Investigación para la Salud.(33) Informe Belmont.(34) Código de ética del Hospital General de Sonora “DR ERNESTO RAMOS BOURS”

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La tabla de contingencia con 1 grado de libertad muestra que se evaluaron 160 pacientes. De estos, existen 26 pacientes con ojo seco y que además presentaron Artritis reumatoide (AR). Por otro lado, sólo 12 pacientes presentaron AR sin contar con ojo seco (Cuadro 1). Estos valores posiblemente predictivos, fueron evaluados mediante una prueba Chi cuadrada. Los resultados muestran que sí existen diferencia significativa entre la proporción de estos valores y existe una relación y/o dependencia entre las dos variables (Cuadro 2). Además, estos resultados son concordantes con los presentados según el estadístico F de Fisher, la razón de verosimilitud y una asociación lineal.

Cuadro 1. Tabla de contingencia para las medidas de ojo seco y AR.

		OJO_SECO		Total
		AUSENTE	PRESENTE	
AR	Ausente	64	58	122
	Presente	12	26	38
Total		76	84	160

Cuadro 2. Pruebas de Chi cuadrado para medir la diferencia en proporción y relación entre ojo seco y AR.

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	5.066 <sup>a</sup>	1	.024		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	4.263	1	.039		
Razón de verosimilitud	5.176	1	.023		
Prueba exacta de Fisher				.027	.019
Asociación lineal por lineal	5.034	1	.025		

N de casos válidos	160			
--------------------	-----	--	--	--

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 18.05.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

### Análisis de medidas simétricas

Los valores de los coeficientes Phi, V de Cramer y coeficiente de contingencia de Pearson son superiores de 0.05 además de que presentan valores significativos para cualquier nivel. En una tabla de 2 X 2 un valor de .175 es relativamente bajo pero significativo (Cuadro 3). Por otro lado, del análisis direccional se puede inferir que según Lamda considerando la variable Artritis reumatoide como dependiente tenemos que Lamda=0.000 lo cual indica que el conocimiento de los valores de la variable ojo seco no permite predecir los valores de la variable Artritis. Además, tomando la variable ojo seco como dependiente Lamda=0.079 con un error asintótico de 0.139. De esta forma, el conocimiento de los valores de artritis reumatoide permite reducir la incertidumbre en la predicción del comportamiento de la variable ojo seco en un 7%. Estos resultados son concordantes con los obtenidos según Tau Goodman y Kruskal y el coeficiente de incertidumbre (Cuadro 4).

Cuadro 3. Medidas simétricas para las variables nominales.

	Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal      Phi	.178	.024
V de Cramer	.178	.024
Coeficiente de contingencia	.175	.024
N de casos válidos	160	

Cuadro 4. Medidas direccionales para las variables nominales.

		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	Aprox. S <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Lambda	Simétrico	.053	.094	.544	.587
	Artritis reumatoide dependiente	.000	.000	. <sup>c</sup>	. <sup>c</sup>
	Ojo seco dependiente	.079	.139	.544	.587
Tau Goodman y Kruskal	Artritis reumatoide dependiente	.032	.027		.025 <sup>d</sup>
	Ojo Seco dependiente	.032	.027		.025 <sup>d</sup>
Coeficiente de incertidumbre	Simétrico	.026	.022	1.159	.023 <sup>e</sup>
	Artritis reumatoide dependiente	.030	.025	1.159	.023 <sup>e</sup>
	Ojo seco dependiente	.023	.020	1.159	.023 <sup>e</sup>

a. No se supone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

c. No se puede calcular porque el error estándar asintótico es igual a cero.

d. Se basa en la aproximación de chi-cuadrado

e. Probabilidad de chi-cuadrado de razón de verosimilitud.

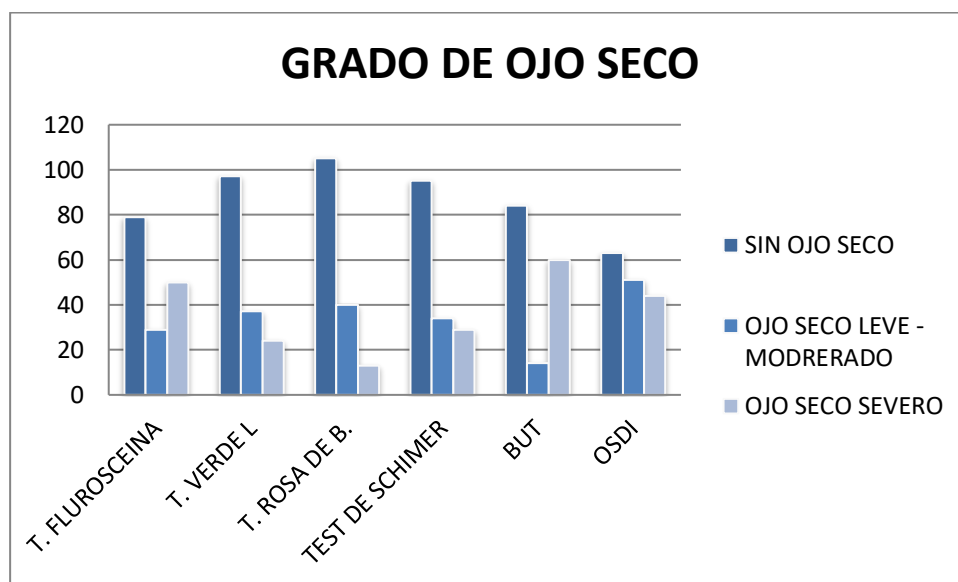
La grafica 1 muestra en porcentaje el diagnostico de ojo seco tomando en cuenta a los 158 ojos estudiados

Grafica 1



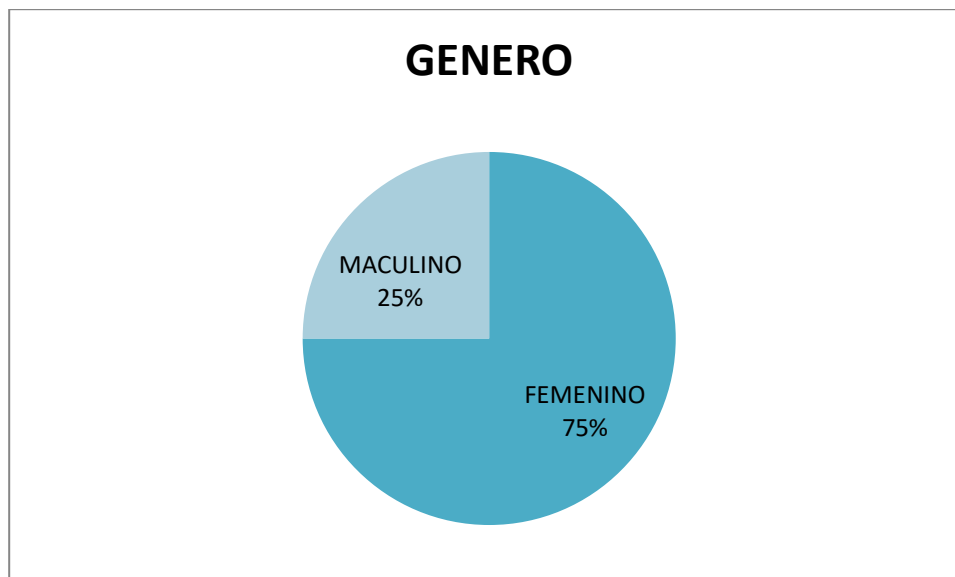
En la gráfica 2 se muestra la severidad de ojo seco en nuestra muestra total de pacientes, tomándose en cuenta los 158 ojos estudiados, mostrando una variación importante en los distintos tipos de prueba para la detección del ojo seco. Aunque muestran un patrón similar, el número de pacientes de acuerdo a la severidad si varía entre cada prueba, teniendo que la tinción con fluoresceína y el tiempo de ruptura de la película lagrimal (BUT) muestran mayor número de pacientes con afectación severa que los observados en los demás. Pudiendo estar frentes a una sobre o sub diagnóstico de la patología. Se muestra además que la sintomatología se encuentra presente en mayor número, disminuyendo la cifra de pacientes los que se encuentran libres de síntomas pudiendo verse afectado esto debido a que otras patologías oculares pueden ocasionar síntomas similares a los del ojo seco.

Grafica 2



El diagnóstico de ojo seco en nuestro estudio se realizó basado en el compromiso de la dinámica de la película lagrimal (test de Schirmer, Tiempo de ruptura de la película lagrimal) y en las anomalías de la superficie ocular (Tinción con fluoresceína, verde lisamina, y rosa de bengala). La incidencia de ojo seco (grafica 2) obtenida con la realización del Test de Schirmer I fue del 39.87 % y con la TRB fue del 33.54%; resultados similares a los encontrados en estudios previos. Con la TF y el TRPL se obtuvieron valores positivos para ojo seco en el 50 % y el 46.83 % de los pacientes, respectivamente.

Grafica 3



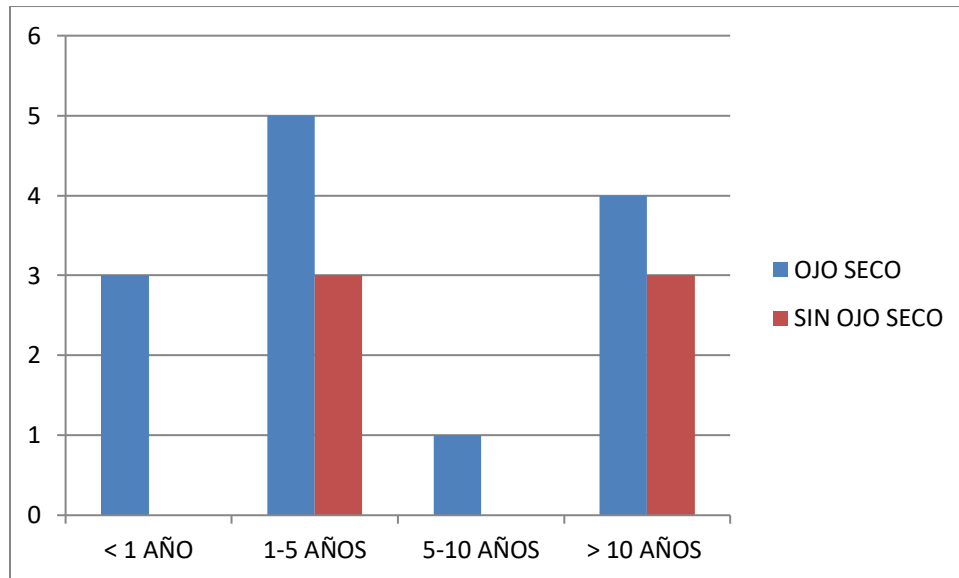
En este estudio se encontró una mayor incidencia de ojo seco en la población femenina. Esto se explica porque el 75% de la población total estudiada eran mujeres, 25% eran hombres (20 pacientes) como se muestra en la gráfica 3, lo que está de acuerdo con los datos encontrados en la literatura.

En cuanto a la función visual de los pacientes con ojo seco, no encontramos una relación precisa con estas dos variantes ya que solo se tomó en cuenta la superficie ocular y no una valoración completa del globo ocular dejando a un lado la exploración del fondo de ojo de los pacientes, alteraciones en otra parte del ojo como catarata, cobrabilidades que existían en nuestros pacientes tales con diabetes, hipertensión arterial siendo en los pacientes con estas 2 ultimas los más afectados en la agudeza visual. Aunque se sabe que los pacientes con ojo seco se quejan de disminución de la AV durante sus actividades diarias, debido a que la inestabilidad de la película lagrimal y una superficie corneal



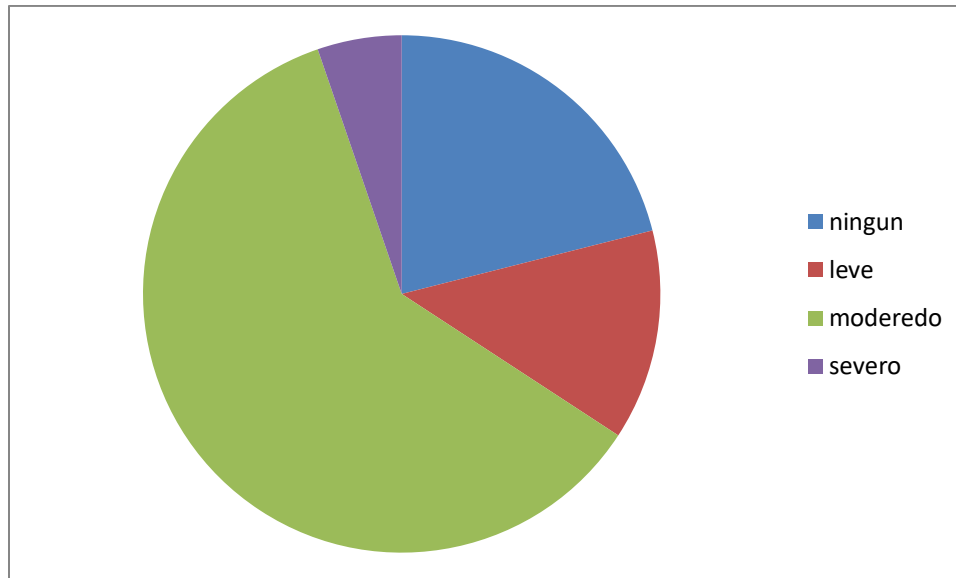
irregular llevan a una pobre calidad visual, por las limitaciones del estudio fue un aspecto el cual no se pudo valorar con precisión.

Grafica 4



En la gráfica 4 muestra el tiempo de diagnóstico en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, sin mostrarse un patrón determinado, por lo que en este estudio no se muestra relación con el ojo seco y el tiempo de evolución de la enfermedad asociada.

Grafica 5



Para evaluar este aspecto funcional y la severidad del ojo seco en pacientes con AR, nosotros utilizamos el cuestionario del OSDI, encontrando que el mayor número de pacientes presentaba un ojo seco moderado, seguido por los pacientes no presentaban sintomatología, posteriormente los que sólo presentaban molestias oculares leves. Sólo un en menor proporción presentó ojo seco severo. Como se muestra en la gráfica 5. Estos datos muestran el grado de alteración en la calidad de vida de estos pacientes durante sus actividades diarias.

## **CONCLUSIONES**

En este estudio se apoya los resultados de estudios realizados con anterioridad acerca de la asociación del ojo seco como complicación frecuente en pacientes con artritis reumatoide. Con los resultados obtenidos, se busca crear conciencia en el personal de la salud de la importancia de un manejo oportuno y multidisciplinario con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes con AR y ojo seco. Para ello, sugerimos dar a conocer el cuestionario del OSDI a la comunidad médica en general, principalmente a médicos oftalmólogos, internistas y reumatólogos. Esta podría ser una herramienta útil como complemento a la valoración de los pacientes en la consulta diaria. Además, se espera que este trabajo sirva y aporte datos importantes como antecedente y como base para futuros proyectos de investigación, ya que brindara no solo estadística importante para el hospital, sino que se busca la elaboración de un algoritmo para el manejo de pacientes con mayor riesgo de presentar ojo seco secundario a artritis reumatoide y su tratamiento.

## LITERATURA CITADA

1. Ojo seco en pacientes con artritis reumatoidea, Dry eye in patients with rheumatoid arthritis Cristina María Chaverra Sandoval, Juan Esteban Valencia Ceballos, Carlos Alberto Restrepo Peláez. Fecha de recibido: Noviembre 1 de 2008, Fecha de aprobado: Noviembre 20 de **2008**
2. Principales manifestaciones oculares en la artritis reumatoide, Main Ocular Manifestations in Rheumatoid Arthritis Dra. Sandra Saray Quignón Santana, Dr. Osbel Alfonso Sánchez. Recibido: 5 de octubre de 2009 Aprobado: 2 de noviembre de **2009**
3. Técnicas diagnósticas para el síndrome de ojo seco (I) › Francisco José Pinto Fraga\* O.C. 20.920 › Javier Ignacio Garrote Rodríguez\* O.C. 20.383 › Antonio Abengózar Vela\* O.D. › Margarita Calonge Cano\* Oftalmólogo › María Jesús González García\* O.C. 6.980 Universidad de Valladolid. IOBA. **Diciembre 2011**
4. Técnicas diagnósticas para el síndrome de ojo seco (II) › Francisco José Pinto Fraga\* O.C. 20.920 › Javier Ignacio Garrote Rodríguez\* O.C. 20.383 › Antonio Abengózar Vela\* O.D. › Margarita Calonge Cano\* Oftalmólogo › María Jesús González García\* O.C. 6.980. **Enero 2012**
5. Guía de práctica clínica GPC, Abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con síndrome de ojo seco. México: secretaria de salud, **2010**.

6. Dry Eye Syndrome Mohammad-Ali Javadi, MD; Sepehr Feizi, MD Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran Received: May 22, 2011 Accepted: **June 8, 2011**
  
7. Comportamiento de las Manifestaciones oftalmológicas en pacientes con artritis reumatoide. Revista Cubana de Reumatología Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología Volumen XVII, Número 2; **2015** ISSN: 1817-5996
  
8. 2014 Elsevier Inc. All rights reserved. The Ocular Surface ISSN: 1542- 0124. Bron AJ, Tomlinson A, Foulks GN, Pepose JS, Baudouin C, Geerling G, Nichols KK, Lemp MA. Rethinking dry eye disease: A perspective on clinical implications. **2014**;12(2S):S1-S31.
  
9. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf **2007**;5:75–92.
  
10. American Academy of Ophthalmology, seccion 8 Enfermedades de la superficie ocular y cornea, **2011-2012**, Editorial Elsevier, Capitulo 3 Enfermedad de la superficie ocular abordaje diagnóstico
  
11. Vehof J, Sillevs Smitt-Kamminga N, Nibourg SA, Hammond CJ, Sex differences in clinical characteristics of dry eye disease, Ocular Surface (**2018**), doi: 10.1016/j.jtos.2018.01.001.

12. Aluru SV, Shweta A, Bhaskar S, Geetha K, Sivakumar RM, Utpal T, Padmanabhan P, Angayarkanni N, Tear Fluid Protein Changes in Dry Eye Syndrome Associated with Rheumatoid Arthritis: A Proteomic Approach, Ocular Surface (2016), doi: 10.1016/j.jtos.2016.09.005.
13. Ocular surface immunity: Homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease Stefano Barabino a,1,2 , Yihe Chen b,1,2 , Sunil Chauhan b,2 , Reza Dana b,\*,2 a Clinica Oculistica, Department of Neurosciences, Ophthalmology and Genetics, University of Genoa, Viale Benedetto XV 5, 16132 Genoa, Italy b Schepens Eye Research Institute, Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Harvard Medical School, Department of Ophthalmology, 20 Staniford St., Boston, MA 02114, USA.
14. RHEUMATOID ARTHRITIS CHAPTER 69 Gary S. Firestein Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico **diciembre 07, 2016**.
15. CHAPTER 70 Alan R. Erickson • Amy C. Cannella • Ted R. Mikuls Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico **diciembre 07, 2016**.
16. Boudry C, Baudouin C, Mouriaux Fré, International publication trends in dry eye disease research: A bibliometric analysis, Ocular Surface (2017), doi: 10.1016/j.jtos.2017.10.002.
17. The Pathophysiology of Dry Eye Disease What We Know and Future Directions for Research Stephen C. Pflugfelder, MD, Cintia S. de Paiva, MD, PhD <sup>a</sup> 2017 by the American Academy of Ophthalmology Published by Elsevier Inc.

18. Correlation Between Dry Eye and Rheumatoid Arthritis Activity MIHO FUJITA, MD, TSUTOMU IGARASHI, MD, PHD, TOSHIYUKI KURAI, MD, MANABU SAKANE, MD, SHINICHI YOSHINO, MD, PHD, AND HIROSHI TAKAHASHI, MD, PHD, Accepted for publication **May 9, 2005**. . Am J Ophthalmol 2005;140:808–813. © 2005 by Elsevier Inc.
19. Yokoi N, Georgiev GA, Kato H, Komuro A, Sonomura Y, Sotozono C, Tsubota K, Kinoshita S, Classification of Fluorescein Breakup Patterns: A Novel Method of Differential Diagnosis for Dry Eye, American Journal of Ophthalmology (2017), doi: 10.1016/j.ajo.2017.05.022.
20. Lack of concordance between dry eye syndrome questionnaires and diagnostic tests G. Fuentes-Páez,<sup>a</sup> J.M. Herreras,<sup>b,\*</sup> Y. Cordero,<sup>b</sup> A. Almaraz,<sup>b</sup> M.J. González,<sup>b</sup> M. Calongeb. Received on May 30, 2009 Accepted on June 18, 2010, 0365-6691/\$ - see front matter © **2009** Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España
21. 2016 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). The Ocular Surface ISSN: 1542-0124. Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M, Kinoshita S, Kim H-M, Tchah H-W, Hyon JY, Yoon K-C, Seo KY, Sun X, Chen W, Liang L, Mingwu L, Liu Z,. New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia Dry Eye Society. **2017**;15(1):65-76
22. Crnej A, Kheirkhah A, Ren A, Mullins A, Lavric A, Suri K, Dana R, Patients' Perspectives on Their Dry Eye Disease, Ocular Surface (2016), doi: 10.1016/j.jtos.2016.06.001.

23. Prevalence of Diagnosed Dry Eye Disease in the United States Among Adults Aged 18 Years and Older KIMBERLY F. FARRAND, MOSHE FRIDMAN, IPEK O" ZER STILLMAN, AND DEBRA A. SCHAUMBERG. Accepted for publication **Jun 30, 2017**. From Shire, Wayne, Pennsylvania (K.F.F.); AMF Consulting, Inc., Los Angeles, California (M.F.); Shire, Lexington, Massachusetts (I.O" .S., D.A.S.); Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts (D.A.S.); and Department of Ophthalmology & Visual Sciences, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah (D.A.S.). Inquiries to Ipek O" zer Stillman, Shire, 300 Shire Way, Lexington, MA 02421, USA; Tel: 781-482-9228.
24. Schargus M, et al., The top 100 papers in dry eye e A bibliometric analysis, The Ocular Surface (2017), [http:// dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.09.006](http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.09.006)
25. Update in Current Diagnostics and Therapeutics of Dry Eye Disease Praneetha Thulasi, MD,<sup>1</sup> Ali Reza Djalilian, MD.<sup>2</sup> <sup>a</sup> **2017** by the American Academy of Ophthalmology Published by Elsevier Inc. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.07.022> ISSN [0161-6420/17](http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.07.022)
26. Utility Assessment to Measure the Impact of Dry Eye Disease PATRICIA BUCHHOLZ, PHD,<sup>1</sup> CAROLYN S. STEEDS, <sup>2</sup> LEE S. STERN, MS,<sup>3</sup> DANIEL P. WIEDERKEHR, <sup>3</sup> JOHN J. DOYLE, DRPH,<sup>3</sup> LAURA M. KATZ, MPH,<sup>3</sup> FRANCISCO C. FIGUEIREDO, MD, PHD, FRCOPH<sup>4</sup>. ©2006 Ethis Communications, Inc. The Ocular Surface ISSN: 1542- 0124. Buchholz P, Steeds CS, Stern LS, et al. Utility assessment to measure the impact of dry eye disease. **2006**;4(3):155–161



27. Predictors of Discordance between Symptoms and Signs in Dry Eye Disease Jelle Vehof, MD, PhD,<sup>1,2,3,4</sup> Nicole Sillevius Smitt-Kamminga, MD,<sup>2</sup> Simone A. Nibourg, BSc,<sup>2</sup> Christopher J. Hammond, MD, FRCOphth<sup>1,4</sup>. 2016 by the American Academy of Ophthalmology Published by Elsevier Inc. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.11.008> ISSN 0161-6420/16
28. Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis classification criteria. *Arthritis & Rheumatism*. **2010**; 62: 2569-2581
29. Madgula I, Jones C. Ocular Manifestations of Rheumatoid Arthritis. National Rheumatoid Arthritis Society, 2010 Disponible en: [nras.co.uk](http://nras.co.uk) Fecha de Acceso: **26/03/2013**
30. Tobón G, Youniou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid Arthritis. *Journal of autoimmunity*. **2010**; (35): 10-14
31. American Academy of Ophthalmology, *Oftalmología práctica*, **sexta edición**. Editorial Elsevier, Capítulo 4 Exploración de la agudeza visual
32. 64ª Asamblea General. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza : s.n., **2013**.
33. [En línea] <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>.
34. <http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/>. [En línea] [http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/10\\_INTL\\_Informe\\_Belmont.pdf](http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/10_INTL_Informe_Belmont.pdf).

## ANEXOS

### Consentimiento Informado para Participantes de Investigación

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes en esta investigación con una clara explicación de la naturaleza de la misma, así como de su rol en ella como participantes.

La meta de este estudio es estudiar la asociación de ojo seco y artritis reumatoide

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder preguntas en una entrevista (o completar una encuesta, o lo que fuera según el caso) y se someterá a múltiples pruebas diagnósticas. Esto tomará aproximadamente 30 minutos de su tiempo.

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas al cuestionario y a la entrevista serán codificadas usando un número de identificación y por lo tanto, serán anónimas.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista o exploración le parece incómoda, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador.

Desde ya le agradecemos su participación.

Acepto participar voluntariamente en esta investigación. He sido informado (a) de que la meta de este estudio

Me han indicado también que tendré que responder cuestionarios y preguntas en una entrevista, así como se me realizara pruebas diagnósticas.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona. De tener preguntas sobre mi participación en este estudio, puedo contactar a la Dra. Fernández Colorbio

-----  
Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Nombre:

Edad:

Genero:

Enfermedades:

AR

OTRAS

AGUDEZA VISUAL	
NORMAL (>20/25)	
LIMITACION LEVE (20/25 - 20/60)	
LIMITACION MODERADA (20/70-20/400)	
LIMITACION SEVERA (< 20/400)	

TEST DE SCHIMMER (MILIMETROS)	
<5	
6 a 9	
>10	

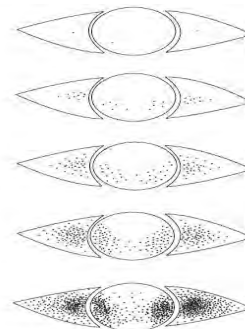
TINCION CON FLUROSCEINA	
OXFORD	
0	
1	
2	
3	
4	

BTU (segundos)	
>12	
10 a 11	
8 a 9	
<8	

TINCION CON VERDE LISAMINA	
OXFORD	
0	
1	
2	
3	
4	

OSDI	
LEVE (0-12)	
MEDIO (13-22)	
MODEREDO (23-32)	
SEVERO (33-100)	

TINCION CON ROSA DE BENGALA	
Sistema de Van Bijsterveld	
0	
1 a 2	
3 a 5	



# Test OSDI

de sequedad ocular

lacrifresh  
ocu-dry

AVIZOR  
EYE CARE SOLUTIONS

El Test OSDI (ocular surface disease index) es un test sencillo creado para establecer una gravedad y clasificación del ojo seco según su sintomatología.

Conteste a las siguientes preguntas marcando la casilla que mejor represente su respuesta.

¿Ha experimentado alguna de las siguientes alteraciones durante la última semana?

	Frecuencia				
	En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento
1. Sensibilidad a la luz	4	3	2	1	0
2. Sensación de arenilla en los ojos	4	3	2	1	0
3. Dolor de ojos	4	3	2	1	0
4. Visión borrosa	4	3	2	1	0
5. Mala visión	4	3	2	1	0

Subtotal de celdas contestadas (A)

¿Ha tenido problemas en los ojos que le han limitado o impedido realizar alguna de las siguientes acciones durante la última semana?

	Frecuencia					
	En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	No sé
6. Leer	4	3	2	1	0	N/S
7. Conducir de noche	4	3	2	1	0	N/S
8. Trabajar con un ordenador o utilizar un cajero automático	4	3	2	1	0	N/S
9. Ver la televisión	4	3	2	1	0	N/S

Subtotal de celdas contestadas (B)

¿Ha sentido incomodidad en los ojos en alguna de las siguientes situaciones durante la última semana?

	Frecuencia					
	En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	No sé
10. Viento	4	3	2	1	0	N/S
11. Lugares con baja humedad (muy secos)	4	3	2	1	0	N/S11.
12. Zonas con aire acondicionado	4	3	2	1	0	N/S

Subtotal de celdas contestadas (C)

Puntuación total de las preguntas 1 a 12 (D)

Sumar los subtotales A, B y C para obtener D (D es la suma de los totales de todas las preguntas respondidas)

Número total de preguntas respondidas (no incluir las contestadas como N/S)

Hasta 13 normal ➔ lacrifresh **moisture**

De 13 a 22 Leve/Moderado ➔ lacrifresh **ocu-dry 0.20%**

De 23 a 50 Moderado/Grave ➔ lacrifresh **ocu-dry 0.30%**

Fórmula

$$\text{Puntuación OSDI} = \frac{D \times 25}{\text{Nº de preguntas contestadas}}$$