

Dos manifestaciones oculares de la artritis reumatoide: epiescleritis y escleritis

Two ocular manifestations of rheumatoid arthritis: episcleritis and scleritis

Francisco Xavier Anda Andrade* <https://orcid.org/0000-0002-7120-4436>

Hendri Heriberto Atiencia Matute <https://orcid.org/0000-0002-6734-5121>

Mercy Lorena Gómez Guamán <https://orcid.org/0000-0003-4146-7726>

Lincoln Sebastián Sánchez Villacís <https://orcid.org/0000-0003-4368-9605>

Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador.

Autor para la correspondencia: fxanda_90@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: la artritis reumatoide es un trastorno inflamatorio sistémico que afecta a las articulaciones, que puede tener varias manifestaciones extraarticulares, incluida la enfermedad ocular inflamatoria.

Objetivo: hacer una descripción general sobre el diagnóstico y el tratamiento de dos manifestaciones oculares de la artritis reumatoide: la epiescleritis y la escleritis, incluida una actualización de las perspectivas del tratamiento.

Desarrollo: las manifestaciones oculares, que incluyen epiescleritis, escleritis, queratitis ulcerosa periférica y enfermedad del ojo seco, se pueden encontrar hasta en el 39 % de los pacientes con artritis reumatoide.

Conclusiones: si bien no existen consensos ni guías, muchas opciones emitidas desde la práctica reumatológica estarán disponibles para el tratamiento de la escleritis refractaria, una vez descartadas las causas infecciosas, permitiendo un rápido control de la inflamación, y evitando tanto el daño estructural a la ojo y complicaciones del uso prolongado de esteroides.

Palabras clave: manifestaciones oculares; artritis reumatoide; epiescleritis; escleritis

ABSTRACT

Introduction: rheumatoid arthritis is a systemic inflammatory disorder that affects the joints, which can have several extra-articular manifestations, including inflammatory eye disease.

Objective: to provide an overview of the diagnosis and treatment of two ocular manifestations of rheumatoid arthritis: episcleritis and scleritis, including an update on treatment prospects.

Development: ocular manifestations, including episcleritis, scleritis, peripheral ulcerative keratitis, and dry eye disease, can be found in up to 39 % of rheumatoid arthritis patients.

Conclusions: although there is no consensus or guidelines, many options issued from rheumatology practice will be available for the treatment of refractory scleritis, once the infectious causes have been ruled out, allowing rapid control of inflammation, and avoiding both structural damage to the eye and complications from long-term steroid use.

Keywords: ocular manifestations; rheumatoid arthritis; episcleritis; scleritis

Recibido: 02/09/2021

Aprobado: 04/10/2021

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es un trastorno inflamatorio sistémico que afecta a las articulaciones, que puede tener varias manifestaciones extraarticulares, incluida la enfermedad ocular inflamatoria. Las manifestaciones oculares, que incluyen epiescleritis, escleritis, queratitis ulcerosa periférica y enfermedad del ojo seco, se pueden encontrar hasta en el 39 % de los pacientes con AR.⁽¹⁾ Los pacientes con anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP) positivos o, más aún, los pacientes con anticuerpos anti-CCP positivos y factor reumatoide positivo parecen tener más probabilidades de tener alguna afectación ocular que otros pacientes.^{(1),(2)}

Aparte de la enfermedad del ojo seco, la epiescleritis y la escleritis son las más frecuentes, representando el 25 % y el 36 %, respectivamente, de los pacientes con manifestación

ocular inflamatoria asociada con la artritis reumatoide.⁽³⁾ Se estimó que aproximadamente el 5% de los pacientes con AR desarrollarán epiescleritis y el 2 % desarrollarán escleritis. La queratitis ulcerosa periférica (QUP), otra manifestación ocular de la AR que pone en peligro la vista, se presenta en el 1 al 2 % de los pacientes con AR 1 y representa el 23 % de los pacientes con enfermedad ocular inflamatoria asociada a la AR.⁽³⁾

El tratamiento de la escleritis en la AR puede ser un desafío y, en casos graves, puede llevar a la pérdida de la visión, incluso a la pérdida del ojo. Afortunadamente, se desarrollan cada vez más medicamentos inmunomoduladores para el tratamiento de la AR, que parecen eficaces para controlar la inflamación refractaria en la escleritis. Por su conocimiento de los trastornos inflamatorios inmunosupresores, los especialistas en reumatología y medicina interna pueden solicitar asistencia en el diagnóstico y manejo de la inflamación ocular, asociada con AR.

Este trabajo tiene como objetivo hacer una descripción general sobre el diagnóstico y el tratamiento de dos manifestaciones oculares de la artritis reumatoide: la epiescleritis y la escleritis, incluida una actualización de las perspectivas del tratamiento.

Desarrollo

Watson y Hayreh propusieron una clasificación clínica en 1976 y ha sido ampliamente adoptada.⁽⁴⁾ En la anatomía normal de los orificios vasculares del ojo, el plexo conjuntival es el más superficial, una fina capa de vasos que se mueve fácilmente sobre las estructuras subyacentes. Debajo, el plexo epiescleral tiene vasos rectos, dispuestos radialmente. El plexo escleral más profundo tiene un patrón de vasos entrecruzados fuertemente adheridos a la esclerótica. La epiescleritis puede ser simple o nodular.

La escleritis anterior se clasifica en nodular, difusa, necrotizante con inflamación o necrotizante sin inflamación. En la escleritis posterior, la inflamación involucra la parte posterior del globo. La escleritis anterior es más común que la posterior y las formas más frecuentes son las formas nodular y difusa. Los pacientes con escleritis anterior presentan enrojecimiento del ojo sin secreción y dolor intenso. El dolor se irradia alrededor de la órbita, la frente y la mejilla, suele empeorar durante la noche y, por lo general, puede despertar al paciente por la noche.⁽⁴⁾ El dolor es más severo en la forma necrosante con inflamación, pero está ausente en la forma necrosante sin inflamación. Suele conservarse la agudeza visual.

Por compilación, en la escleritis posterior, el enrojecimiento puede ser mínimo o estar ausente, y el paciente presentará una disminución de la visión relacionada con el desprendimiento seroso de la retina y dolor severo, raramente con proptosis y restricción de los movimientos oculares.⁽⁵⁾ En la escleritis posterior, la presentación es bilateral en el 15 % de los casos y la escleritis anterior asociada puede encontrarse en casi el 20 % de los casos.⁽⁵⁾

Epiescleritis / escleritis y artritis reumatoide

La escleritis se asocia con una afección sistémica en un 8 % a un 35 % de los pacientes en el momento de la presentación. Una proporción adicional de pacientes se diagnosticará con enfermedad sistémica más adelante en el curso del seguimiento, de modo que al final del seguimiento entre el 38 % y el 45 % de los pacientes con escleritis tienen un diagnóstico sistémico.⁽⁶⁾ Entre ellos, la AR es el diagnóstico más común y representa del 8 al 15 % de los pacientes con escleritis.^{(6),(7),(8)}

Los pacientes con AR tienen más probabilidades de presentar formas difusas o necrotizantes de escleritis⁽⁷⁾ que los pacientes con escleritis idiopática, esta última con más probabilidades de presentar escleritis nodular. En la serie de Yoshida et al., no se encontró que ningún paciente con escleritis posterior tuviera asociación con una enfermedad sistémica⁽⁷⁾ Se ha sugerido que podría haber una proporción menor de escleritis asociada con enfermedad sistémica en los países asiáticos. En una serie de 293 pacientes con escleritis en China, se encontró que solo el 4 % tenía AR.⁽⁹⁾

En la mayoría de los casos, la AR se diagnosticó antes de la presentación de la escleritis,^{(7),(8)} a diferencia de los pacientes con vasculitis asociada a ANCA, como granulomatosis con poliangéitis (GPA). En pacientes con escleritis idiopática, los marcadores inmunológicos podrían predecir el riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune sistémica. Un factor reumatoide (FR) positivo se asoció fuertemente con el riesgo de desarrollar AR, mientras que los ANCA positivos aumentaron el riesgo de desarrollar GPA. La presencia de síntomas articulares, el tipo de escleritis, la presencia de complicaciones oculares o la positividad de ANCA, en pacientes con escleritis idiopática, no fueron factores de riesgo significativos para desarrollar AR durante el seguimiento.⁽⁶⁾

En pacientes con escleritis asociada a AR, Caimmi et al. encontraron que la duración media de la enfermedad de AR antes de la aparición de la escleritis era de 15 años.⁽³⁾ La epiescleritis y la escleritis fueron bilaterales en aproximadamente el 30 % de los casos. Más del 80 % de los pacientes tenían una enfermedad positiva para autoanticuerpos (82 % y 91 % de los pacientes con epiescleritis y escleritis, respectivamente). Más importante aún, la actividad patológica de la AR en el momento de la aparición de la enfermedad ocular estaba ausente o era leve en el 71 % de los pacientes con escleritis y en el 41 % de los pacientes con epiescleritis.

Las erosiones radiográficas estuvieron presentes en 50 a 70 % de los pacientes. Aproximadamente el 35 % de los pacientes con escleritis habían presentado nódulos reumatoides antes del inicio de la enfermedad ocular inflamatoria. La mayoría de los pacientes desarrollaron escleritis o epiescleritis mientras tomaban glucocorticoides y / o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), pero del 30 al 45 % fueron tratados con un agente biológico para la enfermedad articular. La duración de la enfermedad, la gravedad de la enfermedad articular, el tratamiento o el perfil de anticuerpos parecían ser comparables en pacientes con AR con enfermedad ocular y en pacientes compatibles sin enfermedad ocular.⁽³⁾

Los pacientes con AR o vasculitis relacionada con ANCA también tienen un mayor riesgo de desarrollar escleritis inducida quirúrgicamente, una forma particular de escleritis que ocurre después de una cirugía ocular que involucra la esclerótica: típicamente cirugía de estrabismo, pando escleral o cirugía de pterigión, o incluso después inyecciones intravítreas repetidas para la degeneración macular relacionada con la edad.^{(8),(9)} En esos casos, más que nunca, una cooperación eficaz entre el oftalmólogo y el reumatólogo es crucial para el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno.

Por último, es importante tener en cuenta que las causas infecciosas representan el 5% de las epiescleritis y el 13,5 % de los casos de escleritis.⁽⁴⁾ secundaria a tuberculosis, sífilis, herpes simple o virus del zóster principalmente. La investigación exhaustiva de las causas infecciosas es obligatoria para todos los casos de escleritis, especialmente en pacientes con AR que a menudo pueden estar inmunodeprimidos por su tratamiento. En los casos refractarios al tratamiento antiinflamatorio, es en mujeres.^{(3),(4)} La mediana de edad es de presentación varias entre 51 y 69 años⁽³⁾ pacientes con epiescleritis que se presentan generalmente a una edad más joven edad que los pacientes con escleritis. se le recomendó

repetir e intensificar el tratamiento infeccioso antes de intensificar el tratamiento inmunosupresor.

Modalidades y perspectivas de tratamiento

Epiescleritis

El tratamiento de la epiescleritis suele ser bastante benigno e incluye fármacos antiinflamatorios no esteroideos orales (AINE) y/o esteroides tópicos, AINE tópicos y lágrimas artificiales.^{(3),(4)} En casos refractarios o recurrentes, inyecciones de esteroides perioculares, esteroides orales o, muy raramente, pueden ser necesarios FARME como hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato.⁽³⁾

Escleritis

Las estrategias de tratamiento para la escleritis incluyen clásicamente los AINE como primera línea. En más del 70 % de los pacientes pueden requerirse esteroides, pulsos orales y/o intravenosos.³ El tratamiento tópico asociado puede incluir esteroides, AINE, ciclopléjicos, lágrimas artificiales y / o ciclosporina.⁽³⁾

Modificadores de la respuesta biológica: Anti TNF Alpha

Se ha informado que el tratamiento con productos biológicos es eficaz en pequeñas series de casos y reportes de casos, con un tratamiento exitoso de casos refractarios con infliximab,⁽¹¹⁾ adalimumab,⁽¹²⁾ o certolizumab pegol⁽¹³⁾ luego en series más grandes donde hasta el 30 % de los pacientes con escleritis requirió modificadores de la respuesta biológica para lograr el control de la inflamación.⁽³⁾

En una serie retrospectiva de 32 pacientes con inflamación ocular, Durrani et al,⁽¹⁴⁾ incluyó a 9 pacientes con escleritis que fueron tratados con adalimumab. Como en otras características de la inflamación ocular, etanercept parece resultar menos eficaz para controlar la inflamación.¹³ Sobre la base de toda la evidencia disponible, en 2014 se emitieron recomendaciones de la Academia Estadounidense de Oftalmología: la terapia anti-TNF con infliximab o adalimumab debe considerarse para pacientes con escleritis que han fracasado con terapias inmunomoduladoras de primera línea.¹⁵

Otros agentes biológicos

Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal que reconoce el CD-20, un anticuerpo expresado en la superficie de los linfocitos B maduros, aprobado para el tratamiento de la AR de moderada a grave. Se ha demostrado que es otro agente prometedor en el tratamiento de la escleritis refractaria asociada a la AR. En la serie retrospectiva de Fabiani et al.,⁽⁴⁾ de cada 5 pacientes tratados con rituximab mejoraron en al menos 2 pasos del sistema de clasificación de la escleritis.⁽¹⁶⁾ El efecto adverso puede incluir la reactivación de virus, como se ha informado con necrosis retiniana aguda.⁽¹⁷⁾

La justificación del uso de rituximab en la escleritis necrotizante asociada con la AR está respaldada por evidencia inmunohistoquímica, a partir del análisis de ojos enucleados portadores de escleritis necrotizante, lo que sugiere que la inflamación, en el grupo de ojos asociado a una enfermedad autoinmune sistémica, puede ser impulsada por células B, mientras que los macrófagos podrían desempeñar un papel en el proceso necrotizante.¹⁸

Un ensayo aleatorizado de rango de dosis de fase I / II,⁽¹⁹⁾ evaluó el tratamiento con 2 infusiones de 500 mg o 1000 mg el día 1 y el día 15, junto con 100 mg de metilprednisolona intravenosa, y seguimiento cada 4 semanas durante 24 semanas. En ambos grupos de dosificación, el rituximab resultó eficaz, ya que en 9 de cada 12 pacientes la inflamación se controló con éxito dentro de las 24 semanas de tratamiento. Se observaron exacerbaciones de la enfermedad peri-infusional en el período de 2 a 8 semanas después de la infusión, lo que requirió tratamiento con corticosteroides orales a corto plazo y una disminución cuidadosa.

Otras perspectivas

Tofacitinib

Más recientemente, los inhibidores de JAK están mostrando resultados prometedores en el control de la inflamación de la AR. Actualmente, el tofacitinib se investiga por su eficacia en la inflamación ocular. Su eficacia en la escleritis refractaria se ha sugerido en informes de casos,^{16,19} incluso en pacientes con escleritis necrosante.⁽²⁰⁾

Gel de ACTH

El gel de ACTH, una preparación altamente purificada de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en un gel que está diseñado para proporcionar una liberación prolongada, se usa en una variedad de enfermedades inflamatorias, incluyendo lupus, esclerosis múltiple o enfermedades renales. En el tratamiento del síndrome nefrótico, el gel de ACTH se administra dos veces por semana mediante inyecciones subcutáneas, durante un ciclo de tratamiento de 6 meses o más, y aproximadamente el 25 % de los pacientes experimentan efectos adversos similares a los esteroides.⁽²¹⁾ Debido a que bloquea múltiples vías inflamatorias, el gel de ACTH podría ser beneficioso en el tratamiento de la escleritis, y actualmente se encuentra bajo investigación en un ensayo abierto de fase II, comparando inyecciones subcutáneas de 80 unidades dos veces por semana versus tres veces por semana.

Inyecciones subconjuntivales: triamcinolona, sirolimus

Las opciones de tratamientos locales son limitadas, pero los estudios han informado que inyecciones subconjuntival de triamcinolona lograron la resolución de los síntomas y signos en el 97 % de los ojos tratados, el 50 % sin recurrencia 24 meses después de una sola inyección y redujeron la necesidad de AINE, esteroides e inmunosupresores orales.²² Los efectos secundarios significativos incluyen cataratas e hipertensión ocular o glaucoma, este último necesitando intervención quirúrgica en una pequeña proporción de pacientes.²²

Un estudio prospectivo,⁽²³⁾ mostró que una inyección subconjuntival de sirolimus, un inhibidor de m-TOR, 15 μ (660 μ g) en el cuadrante afectado, fue eficaz en induciendo inflamación escleral a las 8 semanas, aunque se produjeron recurrencias que requirieron reinyección. Se observó una inflamación subconjuntival estéril local después de la inyección, pero no ocurrió ningún evento adverso grave ocular o sistémico.

Por lo tanto, las inyecciones subconjuntivales de triamcinolona o sirolimus podrían ser una opción valiosa para los pacientes con un cumplimiento deficiente de las gotas para los ojos, pero también para los pacientes con comorbilidades graves que no son elegibles para el tratamiento sistémico. Sin embargo, no se debe considerar el tratamiento local para pacientes con escleritis necrosante. Además del riesgo de perforación del globo ocular, la aparición de escleritis necrotizante es un fuerte indicador de que la enfermedad se ha transformado en una enfermedad microvasculítica sistémica, que debe tratarse con una inmunomodulación sistémica vigorosa.

Escleritis necrotizante y vasculitis reumatoide

El inicio de la escleritis necrosante puede preceder o ser concurrente con la vasculitis reumatoide sistémica. En un paciente con AR, incluso cuando la enfermedad parece inactiva o estable, la aparición de escleritis necrosante o, de manera similar, PUK, es una evidencia de vasculitis visceral de aparición lenta y potencialmente letal. En 1976, el 27 % de los pacientes con escleritis necrotizante murieron en 8 años.⁽⁴⁾ Informes de la era prebiológica mostraron que hasta el 40 % de los pacientes con vasculitis reumatoide sistémica murieron en los 5 años siguientes a causa de lesiones sistémicas de vasculitis, eventos cardiovasculares o complicaciones de los tratamientos.⁽²⁴⁾

La incidencia global de vasculitis reumatoide ha disminuido durante la última década, debido a un tratamiento más precoz y agresivo de la AR, así como a la disminución de las tasas de tabaquismo.⁽²⁵⁾ Todavía no hay consenso sobre qué secuencia de tratamiento es óptima para las manifestaciones oculares de la vasculitis reumatoide, como la escleritis necrotizante o la PUK. Una vez que se han descartado cuidadosamente las causas infecciosas, incluido, en caso de duda, un tratamiento antiviral de prueba, parece razonable ofrecer pulsos intravenosos de metilprednisolona, o al menos esteroides orales, seguidos de la iniciación o escalada de inmunosupresores con un umbral bajo para el establecimiento de un tratamiento con un fármaco biológico.

Los agentes de elección serían anti TNF alfa por su rapidez de acción y perfil de seguridad, o rituximab.⁽²⁵⁾ Con un manejo adecuado de la enfermedad sistémica, parece que la aparición de escleritis en un paciente con AR ya no es necesariamente un evento potencialmente mortal. En el estudio reciente de Caimmi et al.⁽³⁾ a pesar de que el 39 % de los pacientes con epiescleritis y el 29 % de los pacientes con escleritis habían desarrollado una nueva manifestación extrarticular de AR dentro de los 5 años, la tasa de supervivencia a los 10 años era comparable entre los pacientes con inflamación ocular enfermedad y un grupo de comparación de pacientes con AR sin enfermedad ocular. De manera similar, no hubo diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares entre los grupos de pacientes con AR con o sin enfermedad ocular inflamatoria.

Complicaciones e incidencia de resolución

Pueden observarse complicaciones en el 57 % de las escleritis,^{(3),(4)} e incluyen disminución de la agudeza visual, queratitis, cataratas, hipertensión ocular y glaucoma,⁽⁷⁾ adelgazamiento y defectos de la esclerótica. Afortunadamente, la mayoría de los pacientes

conservan una buena visión,^{(3),(7)} a menos que desarrollen daño estructural persistente en el ojo, edema macular cistoide, derretimiento corneal periférico, queratitis intersticial o astigmatismo inducido por escleritis. En la serie de 1976 de Watson y Hayreh, cuatro pacientes recibieron injertos corneoesclerales, dos pacientes un injerto escleral, tres pacientes fueron sometidos a enucleación del ojo afectado.⁽⁴⁾

La incidencia de resolución de la enfermedad ocular al año es sólo del 40 % en la escleritis, en comparación con el 60 % en la epiescleritis.⁽³⁾ Los pacientes con escleritis asociada con una enfermedad sistémica tienen más probabilidades de presentar inflamación durante más de 5 años y la presencia de anticuerpos circulantes (RF, ANA y ANCA) tiende a aumentar el riesgo de inflamación persistente. La remisión, definida como ausencia de inflamación activa durante al menos 3 meses después de suspender todos los medicamentos inmunosupresores,⁽²⁶⁾ se obtuvo sólo en el 8 % de los pacientes con escleritis asociada a AR, en comparación con el 30 % de los pacientes sin AR. Cuando se obtuvo la remisión, el 86 % permaneció en remisión después de 1 año de seguimiento.⁽²⁶⁾

Conclusiones

Los casos severos y refractarios de escleritis son una manifestación rara de AR extraarticular. El reconocimiento temprano y el tratamiento adecuado son cruciales y, nuevamente, será clave una buena cooperación con el especialista en reumatología o medicina interna. Si bien no existen consensos ni guías, muchas opciones emitidas desde la práctica reumatológica estarán disponibles para el tratamiento de la escleritis refractaria, una vez descartadas las causas infecciosas, permitiendo un rápido control de la inflamación, y evitando tanto el daño estructural a la ojo y complicaciones del uso prolongado de esteroides.

Se necesitan series y ensayos más grandes para determinar la mejor estrategia de escalamiento. Sin embargo, la perspectiva potencialmente mortal de la vasculitis reumatoide, tras la aparición de la escleritis, ya parece haber cambiado gracias a un control más eficaz y seguro de la inflamación sistémica.

Referencias bibliográficas

1. Vignesh APP, Srinivasan R. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. Clin. Ophthalmol [Internet]. 2015 [Acceso: 28/07/2021]; 9:393-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4348132/>
2. Itty S, Pulido JS, Bakri SJ, Baratz KH, Matteson EL, Hodge DO. Anti-Cyclic Citrullinated Peptide, Rheumatoid Factor, and Ocular Symptoms Typical of Rheumatoid Arthritis. Trans. Am. Ophthalmol. Soc [Internet]. 2008 [Acceso: 28/07/2021]; 106:75-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2646447/>
3. Caimmi C, Crowson CS, Smith WM, Matteson EL, Makol A. Clinical Correlates, Outcomes, and Predictors of Inflammatory Ocular Disease Associated with Rheumatoid Arthritis in the Biologic Era. J. Rheumatol [Internet]. 2018 [Acceso: 28/07/2021]; 45(5):595-603. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/jrheum/45/5/595.full.pdf>
4. Watson PG, Hayreh SS. Scleritis and episcleritis. Br. J. Ophthalmol [Internet]. 1976 [Acceso: 28/07/2021]; 60:163-191. Disponible en: <https://bjo.bmj.com/content/bjophthalmol/60/3/163.full.pdf>
5. Lavric A, Gonzalez-Lopez JJ, Majumder PD, Bansal N, Biswas J, Pavesio C, Agrawal R. Posterior Scleritis: Analysis of Epidemiology, Clinical Factors, and Risk of Recurrence in a Cohort of 114 Patients. Ocul. Immunol. Inflamm [Internet]. 2016 [Acceso: 28/07/2021]; 24: 6-15. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/09273948.2015.1005240>
6. Canamary AM, Takahashi WY, Sallum JMF. Autoimmune retinopathy: A Review. Int J Retin Vitre [Internet]. 2018 [Acceso: 28/07/2021]; 4(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40942-017-0104-9>
7. Yoshida A, Watanabe M, Okubo A, Kawashima H. Clinical characteristics of scleritis patients with emphasized comparison of associated systemic diseases (anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and rheumatoid arthritis). J. Ophthalmol [Internet]. 2019 [Acceso: 28/07/2021]; 63:417-24. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10384-019-00674-7>
8. Latif EA, Seleet MM, Hennawi H, Rashed MA, Elbarbary H, Sabry K, Ibrahim MA. Pattern of Scleritis in an Egyptian Cohort. Ocul. Immunol. Inflamm [Internet]. 2019 [Acceso: 28/07/2021]; 27:890-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09273948.2018.1544372>

9. Yang P, Ye Z, Tang J, Du L, Zhou Q, Qi J, et al. Clinical Features and Complications of Scleritis in Chinese Patients. *Ocul. Immunol. Inflamm* [Internet]. 2018 [Acceso: 28/07/2021]; 26:387-396. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09273948.2016.1241282>
10. Ryu SJ, Kang MH, Seong M, Cho H, Shin YU. Anterior scleritis following intravitreal injections in a patient with rheumatoid arthritis: A case report. *Medicine* [Internet]. 2017 [Acceso: 28/07/2021]; 96, e8925. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc5709030/>
11. Díaz-Valle D, Sánchez RM, Espartero MF, Allen DP. Treatment of refractory anterior diffuse scleritis with infliximab. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol* [Internet]. 2004 [Acceso: 28/07/2021]; 79:405-8. Disponible en: <https://doi.org/10.4321/s0365-66912004000800010>
12. Lawuyi LE, Gurbaxani A. Refractory necrotizing scleritis successfully treated with adalimumab. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect* [Internet]. 2016 [Acceso: 28/07/2021]; 6(37). Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12348-016-0107-y>
13. Tlucek PS, Stone DU. Certolizumab Pegol Therapy for Rheumatoid Arthritis-Associated Scleritis. *Cornea* [Internet]. 2012 [Acceso: 28/07/2021]; 31, 90-1. Disponible en: https://journals.lww.com/corneajrnl/Abstract/2012/01000/Certolizumab_Pegol_Therapy_for_Rheumatoid.18.aspx
14. Durrani K, Kempen JH, Ying G-S, Kacmaz RO, Artornsombudh P, Rosenbaum JT, et al. Adalimumab for Ocular Inflammation. *Ocul. Immunol. Inflamm* [Internet]. 2017 [Acceso: 28/07/2021]; 25:405-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc5033708/>
15. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert Panel Recommendations for the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders. *Ophthalmology* [Internet]. 2014 [Acceso: 28/07/2021]; 21:785-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.09.048>
16. Fabiani C, Sota J, Sainz-de-la-Maza M, Pelegrín L, Emmi G, Lopalco G, et al. New Potential Weapons for Refractory Scleritis in the Era of Targeted Therapy. *Mediat. Inflamm* [Internet]. 2020 [Acceso: 28/07/2021]; 8294560. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2020/8294560/>

17. Schuler S, Brunner M, Bernauer W. Rituximab and Acute Retinal Necrosis in a Patient with Scleromalacia and Rheumatoid Arthritis. *Ocul. Immunol. Inflamm* [Internet]. 2016 [Acceso: 28/07/2021]; 24: 96-8. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09273948.2014.999377>
18. Silpa S Oray M, Preble JM, Foster CS. Outcome of tocilizumab treatment in refractory ocular inflammatory diseases. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2016 [Acceso: 28/07/2021]; 94, e400-e406. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/aos.13015>
19. Paley MA, Karacal H, Rao PK, Margolis TP, Miner JJ. Tofacitinib for Refractory Uveitis and Scleritis. *Am. J. Ophthalmol* [Internet]. Case Rep. 2019 [Acceso: 28/07/2021]; 13:53-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451993618303402>
20. Pyare R, Kaushik V, Majumder PD, Biswas J. Tofacitinib in recalcitrant scleritis: First case report from India. *Indian J. Ophthalmol* [Internet]. 2020 [Acceso: 28/07/2021]; 68:1988-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7690527/>
21. Bomback AS, Tumlin JA, Baranski J, Bourdeau JE, Besarab A, Appel A, et al. Treatment of nephrotic syndrome with adrenocorticotrophic hormone (ACTH) Gel. *Drug Des. Dev. Ther* [Internet]. 2011 [Acceso: 28/07/2021]; 5:147-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3063118/>
22. Sohn EH, Wang R, Read R, Roufas A, Teo L, Moorthy R, et al. Long-Term, Multicenter Evaluation of Subconjunctival Injection of Triamcinolone for Non-Necrotizing, Noninfectious Anterior Scleritis. *Ophthalmology* [Internet]. 2011 [Acceso: 28/07/2021]; 118:1932-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3184362/>
23. Bhatt N, Dalal M, Tucker W, Obiyor D, Nussenblatt R, Sen HN. Subconjunctival Sirolimus in the Treatment of Autoimmune Non-Necrotizing Anterior Scleritis: Results of a Phase I/II Clinical Trial. *Am. J. Ophthalmol* [Internet]. 2015 [Acceso: 28/07/2021]; 159: 601-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc4329278/>
24. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol* [Internet].

2002 [Acceso: 28/07/2021]; 29:62-7. Disponible en:
<https://www.jrheum.org/content/jrheum/29/1/62.full.pdf>

25. Kishore S, Maher L, Majithia V. Rheumatoid Vasculitis: A Diminishing Yet Devastating Menace. *Curr. Rheumatol [Internet]. Rep.* 2017 [Acceso: 28/07/2021]; 19, 39. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11926-017-0667-3>
26. Kempen JH, Pistilli M, Begum H, Fitzgerald TD, Liesegang TL, Payal A, et al. Remission of Non-Infectious Anterior Scleritis: Incidence and Predictive Factors. *Am. J. Ophthalmol [Internet].* 2019 [Acceso: 28/07/2021]; Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.03.024>

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés

Contribución de los autores

Francisco Xavier Anda Andrade: Participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, redacción y revisión final del artículo.

Hendri Heriberto Atiencia Matute: Participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, redacción y revisión final del artículo.

Mercy Lorena Gómez Guamán: Participó en la concepción de la investigación, redacción y revisión final del artículo.

Lincoln Sebastián Sánchez Villacís: Participó en la concepción de la investigación, revisión final del artículo.