

Resultados de la quimioterapia inmunosupresora en la queratitis ulcerativa periférica asociada a enfermedades sistémicas inmunes

Dr. Julio César Hernández-Camarena, Dr. Luis Alonso González-González, Dr. Alejandro Rodríguez-García

RESUMEN

Propósito: Analizar, proveer recomendaciones en el manejo de la queratitis ulcerativa periférica con inmunosupresores sistémicos en pacientes con enfermedades inmunes.

Material y métodos: Serie retrospectiva no comparativa de 19 pacientes (29 ojos) con queratitis ulcerativa periférica tratados con inmunosupresores sistémicos de acuerdo con la patología sistémica inmune asociada. Se analizaron tiempo de respuesta, tiempo de seguimiento, recurrencias, complicaciones oculares y efectos adversos.

Resultados: La edad promedio de presentación fue 53.05 ± 16.29 años con una relación H:M de 1:5.3. La enfermedad asociada más frecuente fue artritis reumatoide (84%). Mediana de seguimiento fue de 10 meses. El tiempo promedio de respuesta fue 8.06 ± 5.63 semanas, con tasa de recurrencia de 31% durante el seguimiento. Se presentaron complicaciones oculares en 13.7% de ojos. Se reportaron efectos adversos en 36.8% de los pacientes, respondiendo el 85.7% de ellos al reducir dosis de inmunosupresores.

Conclusiones: El uso de inmunosupresores en queratitis ulcerativa periférica asociada con enfermedad sistémica inmune provee control del proceso vasculítico que pone en riesgo la vida y evita la progresión del proceso inflamatorio. El uso correcto, oportuno de inmunosupresores logra estos objetivos en la mayoría de los casos. La falla en la implementación del tratamiento adecuado conlleva un alto riesgo de morbi-mortalidad y destrucción de los tejidos oculares.

Palabras clave: Queratitis ulcerativa periférica, agentes inmunosupresores, enfermedades sistémicas inmunes.

SUMMARY

Purpose: Analyze and provide recommendations on the management of peripheral ulcerative keratitis with systemic immunosuppressors in patients with immune diseases.

Methods: Retrospective non comparative case series of 19 patients (29 eyes) with peripheral ulcerative keratitis managed with immunosuppressive drugs according to the associated immune systemic disease. Therapeutic response, follow-up time, recurrences, ocular complications and adverse effects were analyzed.

Results: The mean age at presentation was 53.05 ± 16.29 years; with an M:F ratio of 1:5.3. The most common associated systemic disease was rheumatoid arthritis (84%). The median follow-up time was 10 months. The mean time of response to immunosuppressive therapy was 8.06 ± 5.63 weeks, with recurrences occurring in 31% of the patients during follow-up. Ocular complications occurred in 13.7% of the eyes. Adverse effects presented in 36.8% of patients, of these, 85.7% responded to reduction of the immunosuppressive dose.

Conclusions: The use of immunosuppressive therapy in patients with peripheral ulcerative keratitis associated with systemic immune disease provides control of the life-threatening systemic vasculitis and prevents the progression of the inflammatory process. The correct, opportune use of immunosuppressors achieves these objectives in the majority of cases. Failure in implementing an adequate therapy leads to a significant morbid-mortality risk and ocular tissue destruction.

Key words: Peripheral ulcerative keratitis, immunosuppressive agents, systemic immune diseases.

INTRODUCCIÓN

El término queratitis ulcerativa periférica (QUP) se refiere específicamente a un proceso inflamatorio y/o infeccioso, destructivo de la córnea periférica, que se asocia a un defecto epitelial corneal y típicamente presenta infiltrados inflamatorios subepiteliales y estromales con derretimiento del estroma corneal. La QUP también puede asociarse con inflamación de otras estructuras del globo ocular, principalmente la esclera y/o la conjuntiva (1). La QUP puede originarse de un proceso primario ocular de índole infeccioso o puramente inflamatorio, o puede estar asociado con enfermedades sistémicas infecciosas, inflamatorias o autoinmunes como la artritis reumatoide (AR), la granulomatosis de Wegener, la poliarteritis nodosa, entre otras (2).

La QUP puede ser la primera manifestación clínica de una enfermedad sistémica inmune asociada, en hasta 30% de los casos, como la AR, o puede ocurrir en cualquier etapa del curso clínico de ésta, como una reactivación o exacerbación del proceso vasculítico ya existente.

Se ha reportado que hasta 50% de los pacientes con QUP no infecciosa tienen una enfermedad vascular de la colágena asociada (3). La presencia de QUP asociada con una enfermedad sistémica conlleva una alta tasa de mortalidad (4). Varios autores han enfatizado el hecho de que el ojo, tras el hallazgo de queratitis ulcerativa periférica o escleritis necrozante, es un indicador muy sensible para la existencia de procesos vasculíticos sistémicos potencialmente letales, que en muchas ocasiones cursan ocultos, reportándose una mortalidad asociada de hasta 29% (4, 5). Debido a esto, es imperativo realizar una historia clínica detallada que incluya un interrogatorio de aparatos y sistemas por medio de un cuestionario extensivo, así como un examen físico completo.

En vista de lo mencionado, el tratamiento de la QUP en asociación con enfermedades sistémicas debe ser agresivo y oportuno para impactar en la historia natural de la enfermedad ocular y sistémica, y generalmente incluye el uso de esteroides y de agentes inmunosupresores sistémicos.

Por otra parte, la QUP puede resultar en complicaciones oculares que producen derretimiento del estroma corneal que se traduce en adelgazamiento del mismo y eventual perforación corneal con potencial pérdida del globo ocular (1).

De la importancia de evitar tanto las complicaciones sistémicas como oculares de este proceso inflamatorio, radica la trascendencia de un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado, oportuno y agresivo.

En general, la terapia con esteroides sistémicos en dosis inmunosupresivas ha sido la base del tratamiento de la QUP asociada con enfermedades sistémicas, sin embargo, su uso como monoterapia por períodos prolongados (>6 semanas) y con dosis mayores a 10mg/día, conlleva a efectos adversos indeseables como fascies en luna llena, aumento de peso, redistribución de la grasa corporal y acné (cambios Cushingoides) y, en ocasiones, irreversibles como supresión suprarrenal, diabetes mellitus secundaria, osteopenia y osteoporosis, fracturas patológicas de la articulación de la ca-

dera (necrosis de la cabeza del fémur) y colapso de cuerpos vertebrales, así como glaucoma secundario y formación de cataratas (8). Lo anterior, hace insatisfactorio el resultado terapéutico por su imbalance en el costo-beneficio. Es por ello que el uso de inmunosupresores, como los antimetabolitos y los agentes citotóxicos, debe considerarse en el esquema de tratamiento inicial de esta entidad para reducir los efectos adversos sistémicos y oculares del uso de esteroides, así como también para mejorar el pronóstico visual y de vida de dichos pacientes.

El propósito del presente trabajo es el de mostrar nuestra experiencia con el uso de quimioterapia inmunosupresiva en el tratamiento de la QUP asociada a enfermedad sistémica inmune y concientizar al oftalmólogo general de la necesidad del uso de dichos agentes en estas enfermedades, manejados primordialmente en forma multi-disciplinaria por oftalmólogos sub-especialistas en el área, así como por reumatólogos, inmunólogos clínicos, entre otros; esto debido a que refleja la actividad de un proceso inflamatorio sistémico que requiere de un diagnóstico y tratamiento tempranos para impactar en el pronóstico visual y de vida del paciente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de un total de 19 pacientes con diagnóstico de queratitis ulcerativa periférica asociada con enfermedad sistémica inmune, atendidos en el Servicio de Inmunología y Uveítis del Centro de Oftalmología de la Escuela de Biotecnología y Salud del Tecnológico de Monterrey. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de queratitis ulcerativa periférica asociada con enfermedad sistémica de etiología inmune previamente diagnosticada. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de queratitis ulcerativa periférica cuya etiología fue atribuida a otras causas de QUP (infección ocular, cirugía reciente o trauma ocular).

Se analizó en forma detallada el seguimiento clínico realizado a cada uno de los pacientes durante toda la enfermedad ocular. Se incluyó la revisión de agudeza visual medida con cartilla de Snellen al inicio y al final del seguimiento (conversión a escala LogMAR para fines de análisis estadístico); dosis, tipo y tiempo de terapia inmunosupresora y/o esteroidea sistémicos empleada de manera inicial; tiempo transcurrido hasta la obtención de control inflamatorio; número y duración de recurrencias durante el seguimiento; manejo de las recurrencias y efectos adversos atribuidos al uso de agentes inmunosupresores y su manejo.

Se definió curación o control inflamatorio como la desaparición de todo signo de inflamación ocular: inyección ciliar, celularidad en cámara anterior, manifestaciones oculares asociadas como escleritis (difusa, nodular o necrotizante), infiltrados inflamatorios corneales y persistencia de defecto epitelial periférico. Se consideró también la disminución de los síntomas como visión borrosa, fotofobia y lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, ardor, dolor ocular e

hiperemia. Se definió como recurrencia de la enfermedad o recidiva, a la presencia de uno o más de los siguientes signos: aparición o exacerbación de los síntomas anteriormente descritos, aumento en la inyección ciliar, aparición o aumento en defectos epiteliales e infiltrados estromales corneales inflamatorios, aparición de complicaciones oculares asociadas como escleritis (difusa, nodular o necrotizante) y uveítis, aumento en la severidad de la queratitis ulcerativa periférica o disminución de la agudeza visual asociada a cualquiera de las anteriores.

El manejo de la terapia inmunosupresora estuvo basado en las guías clínicas para el manejo de los desórdenes inflamatorios oculares y las propias establecidas para la dosificación y uso de medicamentos inmunosupresores en enfermedades reumatológicas descritas en la literatura (6-11). La elección del agente o combinación de agentes inmunosupresores utilizados fue con base en la patología sistémica de origen inmune que padecía el paciente y a las recomendaciones hechas por la interconsulta realizada con reumatología. Como terapia inicial se comenzó con corticosteroides sistémicos y un agente inmunosupresor para continuar con el destete de esteroides y terapia de mantenimiento con quimioterapia inmunosupresiva.

Previo a la iniciación de cualquier forma de inmunosupresión, esteroides, quimioterapia inmunosupresora o agentes biológicos, se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes tratados, explicándoseles detalladamente los potenciales riesgos y los beneficios del uso de dicha terapia, así como los pormenores del seguimiento terapéutico, incluyendo el compromiso voluntario del paciente sobre el apego y corresponsabilidad en la administración y monitoreo adecuado de dicha terapia.

La dosis utilizada de prednisona (PRD) oral fue de 1 mg/kg/día (dosis máxima en adultos de 60-80 mg/día) con monitorización constante de tensión arterial, peso corporal y glucemias, cada año de perfil lipídico y densitometría ósea, usando de igual forma las normas establecidas para su destete. Los antimetabolitos empleados en estos pacientes fueron: metotrexate (MTX) a dosis de 7.5-15 mg/semana, la azatioprina (AZA) a 2 mg/kg/día (dosis máxima 2-4 mg/kg/día) y la leflunomida (LEF) fue utilizada a una dosis inicial de 100 mg al día por tres dosis, seguida de una dosis máxima de 20 mg al día. En todos estos casos se recomendó el uso de 1 g de ácido fólico al día y se monitorizó la aparición de efectos adversos a los fármacos mediante la realización de biometrías hemáticas completas cada 4-6 semanas y pruebas de función hepáticas cada 6-8 semanas. La dosis utilizada de ciclofosfamida (CYC) fue 2mg/kg/día (dosis máxima 3 mg/kg/día) realizando biometrías hemáticas completas y examen general de orina cada 4-6 semanas. En el único paciente en el que se usó agentes biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α) (Infliximab, paciente 15), se utilizó una dosis de 5 mg/kg IV repetidos a la semana 2, a la semana 6 y posteriormente repetidos cada 8 semanas. En este caso, se le explicó al paciente la posibilidad de efectos adversos (riesgo de infecciones, reactivación de infección

por *Mycobacterium tuberculosis* y predisposición a tumores sólidos) antes de comenzar sus uso.

Acorde a la enfermedad sistémica asociada, algunos pacientes requirieron además del uso de otros inmunomoduladores como la cloroquina (CQ) y la hidroxicloroquina (HCQ), como terapia adyuvante; éstos fueron empleados a dosis de 3.5mg/kg/día y 6.5 mg/kg/día vía oral respectivamente. En todos estos casos se cuantificó la dosis acumulativa total del medicamento y se realizaron revisiones oftalmológicas completas y periódicas, que incluyeron medición de agudeza visual (cartilla de Snellen), percepción de colores (tablas de Ishihara), reflejos pupilares, biomicroscopía, fundoscopia y realización de umbrales de sensibilidad macular, empleando la campimetría automatizada de Humphrey (programa 10-2: "macular threshold") cada 6 meses en el caso de la cloroquina y cada 12 meses en el caso de la hidroxicloroquina, para la monitorización de efectos adversos (depósitos corneales y maculopatía tóxica) (12).

Se utilizó estadística descriptiva (media, mediana, desviación estándar) para el análisis de datos demográficos. Se realizó análisis estadístico utilizando la prueba "t-student" pareada (*MedCalc®*, Version 10.3.2.0, Mariakerke, Belgium) para comparación de variables continuas.

RESULTADOS

Se estudiaron retrospectivamente 19 pacientes (29 ojos) con diagnóstico de queratitis ulcerativa periférica (QUP) asociada con enfermedad sistémica de etiología inmune (Cuadro 1). De los 19 pacientes, 84% (16 pacientes) fueron mujeres y sólo 16% (3 pacientes) fueron hombres (relación mujer-hombre = 5.3:1). La edad media al momento del diagnóstico de QUP fue de 53.0 ± 16.2 años (rango, 20 a 71 años) teniendo un promedio de 27.1 meses (mediana = 10 meses, rango, 2 a 118 meses) de seguimiento.

La queratitis ulcerativa periférica se presentó de manera bilateral en el 52.6% (n=10) de los pacientes. Ocho (42.1%) de estos pacientes, abrieron con un cuadro clínico bilateral, mientras que los dos (10.5%) restantes (pacientes 1 y 16), se convirtieron en bilaterales a la semana 104 y 16 de seguimiento clínico respectivamente. Los otros 9 (47.3%) pacientes presentaron patología unilateral durante todo el seguimiento.

Todos los pacientes tenían diagnóstico establecido de enfermedad sistémica de etiología autoinmune asociada a QUP, siendo la más común la artritis reumatoide en 16 (84%) pacientes, de los cuales 4 (25%) pacientes tenían además síndrome de Sjögren secundario. Otros 2 (11%) pacientes tenían granulomatosis de Wegener y sólo un (5%) caso presentó lupus eritematoso sistémico.

Se consideró también en el estudio la asociación de la QUP a otras enfermedades oculares al momento del diagnóstico o durante el seguimiento. El 72.4% (n=21) de los ojos tenía enfermedad ocular asociada al momento del diagnóstico de la QUP, siendo la más común la escleritis ante-

rior en 34.4% de los ojos (n=10), predominando las formas nodular en 17.8% (n=4) y la necrotizante en 17.8% (n=4), presentándose la forma difusa sólo en 6.9 % (n=2); la queratoconjuntivitis sicca en 20.6% de los ojos y otras como blefaritis mixta, uveítis anterior no granulomatosa idiopática, rosácea ocular, obstrucción de vena central de retina, en el resto (Cuadro 1).

El tratamiento inmunosupresor se basó en el uso de metotrexate (MTX), azatioprina (AZA), leflunomida (LEF),

ciclofosfamida (CYC), cloroquina (CQ) y/o hidroxiclороquina (HCQ) de acuerdo con la enfermedad sistémica asociada, interconsulta con reumatología y los efectos adversos a medicamentos reportados en la historia clínica de cada uno de los pacientes.

Se utilizó terapia esteroidea con PRD en 94.7% de los pacientes (n=18), quedando únicamente sin terapia esteroidea e inmunosupresora el paciente 5 que se encontraba en estado no activo de la patología ocular y sistémica (Cuadro 2). Se

Cuadro 1

Paciente	Género	Edad (años)	Ojo afectado	Tiempo de seguimiento	Enfermedad sistémica (meses)	Enfermedad ocular asociada a QUP al inicio de seguimiento	Complicaciones oculares
1	F	60	OD + OS	54	AR	Escleritis nodular (OD)	Ninguna
2	F	56	OD + OS	118	AR + Sjögren secundario	QCS (OU)	Perforación corneal (OS)
3	F	65	OD + OS	10	AR	Escleritis difusa (OD)	Ninguna
4	F	40	OD + OS	3	LES	QCS (OU)	Ninguna
5	F	71	OD + OS	94	AR	Rosácea ocular (OU)	Ninguna
6	M	60	OD + OS	24	AR	Ninguna	Reblandecimiento estromal (OD)
7	F	63	OD	17	AR	Escleritis necrotizante	Ninguna
8	M	70	OD	7	AR	Escleritis necrotizante	Ninguna
9	F	68	OD	2	AR + Sjögren secundario	Blefaritis mixta	Ninguna
10	F	58	OD	4	AR + Sjögren	Uveítis anterior secundario no granulomatosa (idiopática)	Ninguna
11	F	67	OD + OS	4	AR	Ninguna	Perforación corneal (OD)
12	F	46	OD	10	AR	Ninguna	Ninguna
13	F	63	OD	8	AR	Escleritis necrotizante	Ninguna
14	F	33	OD + OS	34	AR	Escleritis necrotizante OD	Perforación escleral inminente + trasplante tectónico escleral (OD)
15	F	63	OD + OS	22	AR + Sjögren Secundario	QCS OU	Ninguna
16	F	25	OS	85	GW	Escleritis nodular OS	Ninguna
17	M	53	OD + OS	9	AR	Escleritis nodular OU	Ninguna
18	F	27	OD	6	AR	Escleritis difusa OD	Ninguna
19	F	20	OD	5	GW	OVCR OD + vasculitis retiniana OD	Finado (complicaciones sistémicas de vasculitis)

F= femenino, M= masculino, OD= ojo derecho, OS= ojo izquierdo, OU= ambos ojos, AR= artritis reumatoide, GW= granulomatosis de Wegener, LES= Lupus Eritematoso sistémico, QCS= Queratoconjuntivitis Sicca.

Cuadro 2

Paciente	Lateralidad de enfermedad ocular	Tratamiento inicial	Tiempo respuesta tratamiento ^{ps}	Recurrencias	Manifestación ocular de recurrencia	Tratamiento recurrencias	Tiempo respuesta tratamiento recurrencia ^{ps}	Efectos adversos atribuidos a tratamiento inmunosupresor
1	Inicio OD, Recurrencia OS	PRD 40 mg QD, AZA 100 mg QD,	4	2	OD - Infiltrados inflamatorios corneales + escleritis nodular OS - PUK + Infiltrados inflamatorios corneales	CYC 100 mg QD + PRD 40 mg/día	4	Alopecia (AZA)
2	Inicio OD + OS	PRD 30 mg QD, CYC 150 mg QD, MTX 10 mg QW	8	0	NA	NA	NA	Leucocitopenia (3400 cel/μl), Trombocitopenia (138,000 cel/μl) (CYC + MTX)
3	Inicio OD + OS	PRD 50 mg QD, CYC 100 mg QD,	8	0	NA	NA	NA	Leucocitopenia (3500 cel/μl), Trombocitopenia (124,000 cel/μl), alopecia, anemia (Hb 10.2 g/dl) (CYC)
4	Inicio OD + OS	PRD 40 mg QD, AZA 100 mg QD	8	0	NA	NA	NA	No reportados
5*	Inicio OD + OS (Inactivo) recurrencia OD	Ninguno Inicial	0	1	Escleritis nodular difusa + infiltrados inflamatorios corneales	PRD 40 mg QD, CYC 100 mg QD	12	No reportados
6	Inicio OD + OS	PRD 40 mg QD, CYC 100 mg QD, CQ 150 mg QD	8	0	NA	NA	NA	No reportados
7	Inicio OD	PRD 40 mg QD + AZA 100 mg QD	4	0	NA	NA	NA	No reportados
8	Inicio OD	PRD 60 mg QD + AZA 150 mg QD	16	1	Inyección ciliar + disminución AVMC + aumento en adelgazamiento corneal	PRD 20 mg QD + AZA 100 mg QD	No remisión -ACTIVO	No reportados
9	Inicio OD	PRD 40 mg QD + CYC 100 mg QD	No remisión -ACTIVO	0	NA	NA	NA	No reportados
10	Inicio OD	PRD 75 mg QD + MTX 15 mg QW + AZA 100 mg QD	8	0	NA	NA	NA	No reportados

Cuadro 2 (Continuación)

Paciente	Lateralidad de enfermedad ocular	Tratamiento inicial	Tiempo respuesta tratamiento ^{*,§}	Recurrencias	Manifestación ocular de recurrencia	Tratamiento recurrencias	Tiempo respuesta tratamiento recurrencia ^{*,§}	Efectos adversos atribuidos a tratamiento inmunosupresor
11	Inicio OD + OS	PRD 50 mg QD + AZA 150 mg QD	8	0	NA	NA	NA	No reportados
12 [§]	Inicio OD, inactivo	PRD 15 mg QD + MTX 2.5 mg QW	Inactivo	1	Infiltrados inflamatorios corneales / defecto epitelial corneal	PRD 15 mg QD + MTX 2.5 mg QW + HCQ 400 mg QD	8	No reportados
13	Inicio OD	PRD 60 mg QD + CYC 150 mg QD	12	1	Infiltrados inflamatorios corneales + disminución AV/MC + aumento en inyección ciliar	PRD 50 mg QD + CYC 50 - 100 - 50 mg QD + MTX 12.5 mg QW	8	Disuria + hematuria (CYC)
14	Inicio OD, Recurrencia OS	PRD 5 mg QD + AZA 150 mg QD	24	1	Escleritis	PRD 40 mg QD + CYC 100 mg QD	8	Leucocitopenia 4000 cel/μl (CYC + AZA)
15	Inicio OD + OS	MTX 15 mg/QW + Infiximab c/8 sem + HCQ 400 mg/QD	4	1	Aumento en inyección ciliar + Infiltrados inflamatorios corneales OD	PRD 30 mg QD + MTX 15 mg/QW + HCQ 400 mg/QD + Reinicio infliximab	4	No reportados
16	Inicio OS	MPRD 1GR IV QD X 3 + CYC 100 mg QD + MTX 7.5 mg QW + PRD 50 mg QD	3	0	NA	NA	NA	Leucocitopenia (3850 cel/μl) (CYC)
17	Inicio OD + OS	DEFLAZACORT 6 mg QD + LEF 100 mg QD x 3 días seguido LEF 20 mg QD	6	1	Uveítis Posterior OD	MPRD 1 GR IV QD x 3 + PRD 50 mg QD + CYC 100 mg QD	3	Hepatotoxicidad TGO 89 U/L – (TGP 93 U/L) (MTX)
18	Inicio OD	PRD 50 mg QD + AZA 100 mg QD	8	0	NA	NA	NA	No reportados
19	Inicio OD	PRD 60 mg QD + CYC 100 mg QD	No remisión - Finado	0	NA	NA	NA	No reportados

* Paciente en estado de remisión de la enfermedad. § Paciente en estado de remisión de la enfermedad, con tratamiento ya establecido a la visita inicial. +» Tiempo de respuesta a tratamiento y tiempo de respuesta a tratamiento de recurrencia expresados en semanas. OD= ojo derecho, OS= ojo izquierdo, OU= ambos ojos, PRD= prednisona, CYC= ciclofosfamida, AZA= azatioprina, MTX= metotrexate, CQ= cloroquina, LEF= Leflunomida, HCQ= hidroxicloroquina, MPRD= metilprednisolona, QD= cada día, QW= cada semana, mg= miligramos, NA= no aplica, cel/μl = células por microlitro, Hb= hemoglobina, g/dl= gramos por decilitro, TGO= transaminasa glutámica oxalacética, TGP=transaminasa glutámica pirúvica, NA= Dato no disponible.

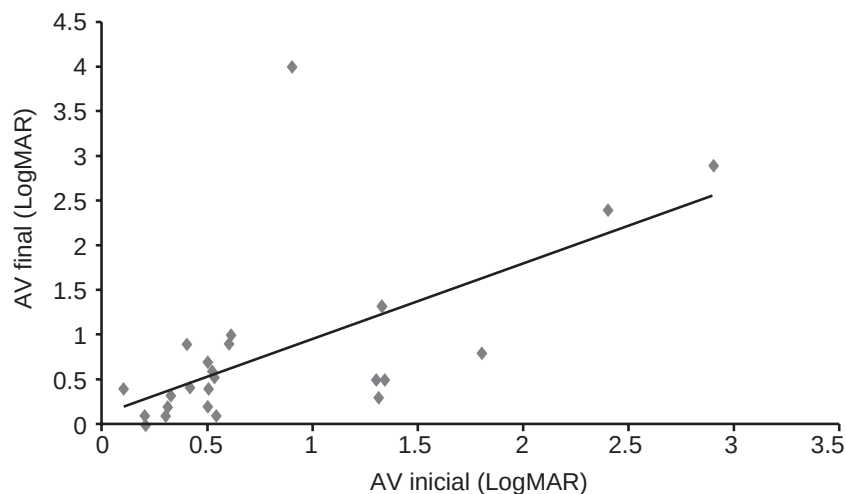
inició la terapia inmunosupresora en 17 de los 19 pacientes (89.4%) al momento de la visita inicial; los pacientes 5 y 12 se encontraban ya bajo terapia inmunosupresora previa en un estado de remisión de la enfermedad sistémica y oftalmológica. El paciente 5, con diagnóstico de artritis reumatoide, rosácea ocular y con hallazgo de adelgazamiento corneal periférico bilateral como consecuencia de episodios previos de QUP, estuvo 31 meses en estado inactivo de la enfermedad ocular y sistémica a partir del inicio del seguimiento clínico. Durante ese período, estuvo libre de terapia inmunosupresora o esteroidea. A partir de la semana 124 (mes 31) de seguimiento, presentó infiltrados inflamatorios corneales y reactivación de la QUP en OD, por lo que se inició tratamiento con PRD 40 mg/día y CYC 100 mg/día, logrando la desaparición de los infiltrados corneales tras 6 semanas con el tratamiento inmunosupresor. El paciente 12, diagnosticado con artritis reumatoide se encontró con hallazgos de QUP OD en estado silente o no inflamatorio durante la visita inicial bajo PRD 15 mg/día y MTX 2.5 mg/semana por indicaciones de su reumatólogo; en la semana 8 de seguimiento presentó una recurrencia en OD manifestándose como infiltrados corneales inflamatorios asociado con la presencia de defecto epitelial, iniciándose HCQ 400 mg/día como adyuvante a la terapia previa. La terapia se inició utilizándose dos o más agentes de manera simultánea en 5 de los 19 pacientes (26.3%). En 3 de ellos (pacientes 2, 6 y 10) se agregó un agente inmunosupresor al tratamiento de base para la patología autoinmune a la que se asociaba la QUP; en uno más (paciente 15) se agregó un tercer agente inmunosupresor a la terapia previa con agente biológico (infiximab) y MTX. Finalmente, en otro paciente (paciente 16) se inició con dos agentes inmunosupresores (CYC y MTX) en consideración de la gravedad sistémica de la patología inmune.

La respuesta a la terapia inmunosupresora se logró en un tiempo promedio de 8.0 ± 5.6 semanas (rango, 3-24 semanas) en 89.6% de los ojos ($n=26$). Un ojo (paciente 9) con QUP asociada a AR, no ha presentado remisión hasta la fecha en la que se realizó el estudio. Este paciente se ha mantenido bajo terapia inmunosupresora con CYC 2 mg/kg/día y PRD 1 mg/kg/día con destete por 12 semanas, mostrando una disminución en la actividad inflamatoria intraocular y corneal, sin embargo, presenta aún algunos datos de inflamación conjuntival y episcleral (hiperemia conjuntival e inyección ciliar). El paciente 12 (1 ojo) se encontraba en estado silente de la actividad al inicio de la evaluación, por lo que no se consideró la inactividad de su patología ocular dentro del análisis como respuesta al tratamiento. Otro paciente que no presentó respuesta inicial (paciente 19) estuvo en tratamiento con PRD 1 mg/kg/día con destete y CYC 2mg/kg/día durante 5 meses, sin presentar remisión de la enfermedad ocular hasta la fecha en que finalizó el seguimiento debido a complicaciones sistémicas (insuficiencia renal y respiratoria) de granulomatosis de Wegener, que culminaron con el fallecimiento de la paciente.

Con respecto a la agudeza visual mejor corregida, ésta mejoró en 13 (44.8%) ojos un promedio de 3.1 ± 2.5 líneas de Snellen, permaneció igual en 9 (31%) ojos ($P= 0.91$) y empeoró en 7 (24.1%) ojos un promedio de 3.1 ± 2.5 líneas de Snellen (Gráfica 1). En el paciente 6, se presentó una disminución de la agudeza visual hasta no percepción de luz secundaria a trauma penetrante con pérdida de la integridad ocular del ojo izquierdo durante el tercer mes de seguimiento. Dicho traumatismo, específicamente no se asoció con un aumento o recidiva en la enfermedad inflamatoria del ojo contralateral.

Se registraron recurrencias posteriores al éxito de la terapia inmunosupresora inicial en sólo 9 de los 29 (31%) ojos

Gráfica 1



El diagrama de dispersión muestra los cambios en la agudeza visual (AV) entre el inicio y el final del seguimiento. Se muestra una correlación positiva débil entre la AV al inicio del seguimiento y la AV final al término del mismo. La línea de mejor ajuste evidencia la correlación positiva (media de valores), la AV mejoró en 13 (44.8%) ojos, permaneció igual en 9 (31%) ojos y empeoró en 7 (24.1%) ojos ($P= 0.91$).

incluidos en el estudio; dichas recurrencias ocurrieron en un tiempo promedio de 68.4 semanas (mediana = 16, rango 7-356 semanas). Se observó la presencia de infiltrados inflamatorios corneales como la manifestación ocular más común de recurrencia en 6 (66.6%) de los 9 ojos en que se registraron recurrencias, observándose también la presencia de escleritis nodular como manifestación ocular de recurrencia en 2 (22.2%) de estos ojos.

Las recurrencias se presentaron en 2 pacientes/ojos (paciente 1 y 5) mientras se encontraban sin ningún tipo de tratamiento inmunosupresor o esteroide sistémicos en un tiempo promedio de 230 (mediana = 230) semanas; en 5 pacientes/ojos mientras se encontraban con terapia inmunosupresora y en destete de esteroide sistémico (pacientes 1, 8, 12, 13 y 14) en un tiempo promedio de 9.6 ± 6.6 semanas (mediana = 8, rango, 4-20 semanas). En un paciente (paciente 15) se presentó recurrencia en OD al haber suspendido el agente biológico por 1 ciclo (8 semanas) por motivos económicos, tras lo cual se reinicia agente biológico además de PRD al tratamiento corriente del paciente (HCQ 400 mg/día y MTX 15 mg/semana), resolviéndose la recurrencia tras 4 semanas de la modificación del tratamiento inmunosupresor. Se presentó también recurrencia (uveítis posterior OD) en un paciente/ojo (paciente 17) al encontrarse en dosis máxima diaria de LEF 20 mg y esteroide sistémico (deflazacort 9 mg/día), tras lo cual se inició un esquema inmunosupresor constituido por 3 dosis de metilprednisolona 1gr/día endovenosa seguida de PRD 1mg/kg/día más CYC 2mg/kg/día, resolviéndose el episodio inflamatorio en un lapso 3 semanas.

En el paciente 1 se observaron dos recidivas (una en cada ojo) presentándose cada una en distintos momentos del seguimiento clínico. La primera recurrencia se manifestó en el OD con la aparición de infiltrados inflamatorios corneales y escleritis nodular a las 12 semanas de iniciado el tratamiento inmunosupresor con PRD en destete (15 mg/día), AZA 100 mg/día y MTX 10 mg/semana; el manejo de la primera recidiva consistió en elevar inicialmente la dosis de AZA a 150mg/día manteniendo el resto de los medicamentos igual; al persistir la actividad inflamatoria (escleritis difusa e infiltrados corneales inflamatorios) y presentar alopecia como efecto adverso de la AZA se cambió de agente inmunosupresor a CYC 2mg/kg/día y se mantuvo la prednisona en 1mg/kg/día (aproximadamente 50 mg/día), logrando un control inflamatorio adecuado en 4 semanas. Después de dicho control, se inicia destete de MTX y PRD. La segunda recidiva manifestada con infiltrados corneales inflamatorios asociada a QUP en OI, se presentó tras 104 semanas sin tratamiento inmunosupresor o esteroideo. Durante este evento, se comenzó terapia con PRD 1 mg/kg/día y CYC 50 mg/día, resolviéndose 8 semanas después de iniciado el tratamiento.

El control inflamatorio en las recurrencias se logró en 8 de los 9 ojos (88.8%), siendo el tiempo promedio en el que se observó curación después de tratar la recurrencia de 6.8 semanas (± 2.9 , rango 3-12).

Las complicaciones oculares del proceso inflamatorio se presentaron en 13.7% (n=4) de los ojos estudiados a lo largo del seguimiento. La perforación del globo ocular fue la complicación más prevalente en un 10% (n=3) de los ojos (2 ojos con perforación corneal y 1 con perforación escleral inminente); se presentó derretimiento corneal estromal en 3% (n=1). De los pacientes con perforación del globo ocular, el paciente 11 con diagnóstico de AR se presentó inicialmente con QUP asociada con perforación corneal OD antes del inicio de la terapia inmunosupresora; los otros ojos con perforación corneal (pacientes 2 y 14) presentaron dicha complicación durante el seguimiento. El paciente 11 con diagnóstico de QUP asociada a AR, arribó a la visita inicial con una perforación corneal con prolapso de iris; se inició terapia inmunosupresora con PRD 1 mg/kg/día y AZA 2mg/kg/día obteniendo una mejoría total de la inflamación tras 9 semanas, realizándose trasplante lamelar corneal tectónico en ese tiempo y obteniendo una agudeza visual al final del seguimiento (4 meses) de 20/100.

Es de importancia mencionar que el paciente 2 (QUP asociada a AR) desarrolló una perforación corneal en OI después de haber permanecido 72 meses en terapia inmunosupresora con PRD 10 mg/día y MTX 5mg/semana sin supervisión oftalmológica; al presentarse dicha perforación, se modificó la terapia inmunosupresora agregando CYC 2 mg/kg/día, elevando la dosis de MTX a 10 mg/semana y PRD a 20 mg/día. A las 8 semanas de este tratamiento, el paciente presentó leucopenia y trombocitopenia como efecto adverso al nuevo régimen inmunosupresor, respondiendo eficazmente a una disminución de la dosis de CYC a 50 mg/día y MTX a 7.5 mg/semana y al suplemento de ácido fólico 1gr/día en un lapso de 3 semanas. Se logró una mejoría total de la inflamación ocular tras 20 semanas con el nuevo régimen, realizando un trasplante corneal tectónico en ese tiempo para lograr una estabilización del defecto corneal, logrando una agudeza visual de 20/100 al final del seguimiento (118 meses). El paciente 14 desarrolló perforación escleral inminente en OD bajo régimen de PRD 5 mg/día y AZA 2 mg/kg/día, modificándose el esquema inmunosupresor al adherir CYC 2mg/kg/día. Después del cambio de tratamiento se logró un control inflamatorio a las 12 semanas, tiempo en el cual se realiza trasplante escleral tectónico para la estabilización del defecto escleral, logrando la preservación del globo. Se presentó en un caso de QUP asociada a AR (paciente 6) con derretimiento corneal estromal. Se inició terapia inmunosupresora con CYC 2mg/kg/día adicionado a la terapia con CQ 150 mg/día. Después de 12 semanas se logra el control de la actividad inflamatoria y se realiza queratoplastia penetrante logrando una agudeza visual de 20/40 con buen control de la presión e inflamación intraocular al final del seguimiento (24 meses).

En lo que respecta a las complicaciones de la enfermedad sistémica asociada, es de relevancia mencionar el fallecimiento de la paciente 19 con diagnóstico QUP asociado con granulomatosis de Wegener. Durante la evaluación inicial

oftalmológica de esta paciente, además de QUP, vasculitis retiniana y oclusión de vena central de retina OS, se encontraron complicaciones vasculíticas sistémicas como nefropatía y neuropatía severas. Se inició el tratamiento con CYC 150 mg/día y PRD 1 mg/kg/día y se envió al servicio de reumatología y nefrología. Durante la terapia que se mantuvo durante 12 semanas mostró una mejoría significativa oftalmológicamente con una disminución de la inflamación en segmento anterior. Sin embargo, como consecuencia de una declinación del estado general de salud a causa de insuficiencia renal aguda e insuficiencia respiratoria, la paciente falleció a las 14 semanas del seguimiento.

Se reportaron efectos adversos atribuidos a la terapia inmunosupresora en 7 pacientes (36.8%). El fármaco que más se asoció con efectos adversos fue la ciclofosfamida en 5 pacientes. Los efectos adversos más comunes de la CYC fueron leucopenia, trombocitopenia, anemia, disuria y hematuria (Cuadro 2). El paciente 13, con QUP asociada con AR, presentó cistitis hemorrágica tras 2 meses en tratamiento con CYC 2mg/kg/día. El uso de AZA se asoció con efectos adversos tales como leucopenia y alopecia. El paciente 1 presentó alopecia como efecto adverso al tratamiento con AZA 1 mg/kg/día durante 12 semanas, respondiendo adecuadamente a la disminución de la dosis del agente inmunosupresor y a quien, sin embargo, posteriormente se le cambió el agente inmunosupresor por manifestar signos de persistencia de inflamación ocular. Por último, se presentó toxicidad hepática en un paciente (paciente 17) con uso de MTX a una dosis de 12.5 mg/semana. En resumen, los efectos secundarios más comunes reportados fueron los hematológicos en el 21% (n=4) de los pacientes tratados con inmunosupresores sistémicos (Cuadro 2).

El manejo de los efectos adversos se basó en la reducción de la dosis de los inmunosupresores logrando revertir los mismos con este acercamiento sin tener que suspender la terapia inmunosupresora en el 85.7% (n=6) de los pacientes reportados con efectos adversos. En el paciente 17 la presencia de hepatotoxicidad secundaria al uso de MTX hizo necesario el cambio de terapia a leflunomida (Cuadro 2).

DISCUSIÓN

Los procesos inflamatorios oculares, como la queratitis ulcerativa periférica y la escleritis necrozante, asociados a enfermedad sistémica inmune conllevan un riesgo para la visión, para la integridad del globo ocular e incluso, en algunos casos, para la vida del paciente. El presente estudio, muestra la experiencia de un centro de tercer nivel de atención especializada en inmunología ocular, en cuanto al manejo inmunosupresor de pacientes con queratopatía ulcerativa periférica asociada con enfermedades sistémicas de origen inmune.

La edad promedio de presentación de la QUP en nuestro estudio fue de 53.0 ± 16.2 , siendo mayor la incidencia de esta patología en la 5ta y 6ta décadas de la vida; afin a lo

encontrado por McKibbin y cols/. quienes, en una serie de 27 pacientes con QUP, encontraron una edad promedio de presentación de 67.2 años. De igual manera, encontramos una predominancia del género femenino con una relación hombre-mujer de 1:5.3, un mayor predominio de lo encontrado por McKibbin y cols. (proporción aproximada hombre-mujer de 1:1) (13).

En nuestro estudio hallamos que la AR fue, por mucho, la enfermedad sistémica de origen autoinmune más frecuentemente asociada con QUP en 84%, siendo congruente con lo encontrado en la mayoría de los estudios previos (77.7% por McKibbin y cols., 44% por Tauber y cols.) (13, 14). Aun así, dentro del análisis epidemiológico encontramos a 2 pacientes (pacientes 16 y 19) con diagnóstico de QUP asociada con granulomatosis de Wegener con manifestaciones sistémicas severas, que se encontraban en la segunda década de la vida al momento del diagnóstico de QUP, sugiriendo a la granulomatosis de Wegener como una vasculitis sistémica de presentación sistémica y oftalmológica más temprana que la AR (15).

Las patologías inmunes asociadas a la QUP reportadas en este estudio son similares en prevalencia a lo descrito en otros estudios; McKibbin y cols., en una serie de 27 pacientes con QUP, encontraron a la artritis reumatoide como enfermedad sistémica inmune asociada en 21 pacientes y a la granulomatosis de Wegener en sólo 1 paciente (13).

La presentación inicial de la QUP fue de manera bilateral en el 42.1% (n=8) de los pacientes, alcanzando la bilateralidad en el 52.6% (n=10) de los casos a lo largo del seguimiento clínico. Esto es acorde a lo encontrado por Tauber y Sainz de la Maza, quienes encontraron la bilateralidad en 44% de sus pacientes, presentación esperada en estos casos debido a la naturaleza sistémica de la patología (14).

Es de consideración valorar el hecho que, de manera inicial, 34.4% de los ojos (n=10) presentaron escleritis anterior asociada con la QUP y, de ellos, 17.8% (n=4) fueron de la variante necrozante. Un número igual de ojos (n=4) presentaron la variante nodular y sólo 6.9% de los ojos (n=2) presentó la variante difusa. Se ha descrito que la escleritis necrozante es la escleritis que se asocia a una mayor morbilidad ocular y específicamente en pacientes con artritis reumatoide a una alta mortalidad (16, 17). La queratopatía periférica en presencia de escleritis se puede asociar con enfermedades sistémicas, es decir, ser un reflejo de un proceso vasculítico sistémico (13). La presencia de escleritis ligada a una queratopatía periférica –adelgazamiento corneal periférico, queratitis estromal o queratitis ulcerativa periférica– se relaciona con una mayor incidencia de enfermedades del tejido conectivo como artritis reumatoide, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico y otros. En cuanto a esto, Sainz de la Maza y cols. encontraron que la escleritis necrozante es significativamente más frecuente en pacientes con QUP, mientras que la variante difusa de la escleritis anterior era la que se relacionaba de manera menos significativa a la QUP (18). De igual manera, reportó que las patologías sistémicas que se asocian de manera más significativa a

una queratopatía ulcerativa periférica junto con escleritis son la artritis reumatoide y la granulomatosis de Wegener.

El diagnóstico de QUP en un paciente con AR o cualquier otra patología sistémica inmune debe considerarse como una situación de urgencia que amenaza no sólo la integridad del globo ocular, sino potencialmente la vida del paciente y que requiere de un tratamiento inmunosupresor agresivo (17). El éxito en preservar la integridad del globo ocular y evitar el riesgo de fatalidad, dependerá de un diagnóstico oportuno y de la instauración de un esquema de tratamiento agresivo y adecuado a la patología sistémica inmune asociada.

El esquema de tratamiento de la QUP en presencia de una enfermedad sistémica debe estar basado en el uso de inmunosupresores sistémicos, siempre apoyados de terapia esteroidea sistémica inicial con destete adecuado, manteniendo dosis inferiores a 10 mg/día para las 6 semanas de tratamiento. Esto en vista de que el tiempo esperado para el inicio de acción de la mayoría los inmunosupresores varía de 2 semanas a 3 meses (8). La combinación de terapia inmunosupresora y esteroidea no sólo controla la inflamación de los tejidos oculares involucrados, sino que puede ser decisivo para el control de la vasculitis sistémica y, por tanto, del pronóstico de vida (10). Se ha propuesto como primera línea de tratamiento los esteroides sistémicos más MTX en pacientes con AR (16); otros autores prefieren el uso de micofenolato de mofetilo en pacientes refractarios a MTX (19) y algunos otros prefieren el uso inicial de agentes citotóxicos como la ciclofosfamida en el escenario en el que la QUP coexista con otra patología ocular asociada con el proceso vasculítico inmune como escleritis (20). Este mismo principio de comenzar de manera más agresiva con un agente citotóxico, como ciclofosfamida, más esteroides orales como terapia inicial al momento del diagnóstico, ha sido favorecido por expertos en el caso de QUP asociada a granulomatosis de Wegener y poliarteritis nodosa, que son vasculitis sistémicas rápidamente progresivas y con una alta tasa de mortalidad (21); tal y como lo vimos en 2 de nuestros pacientes con diagnóstico de QUP asociada a granulomatosis de Wegener (pacientes 16 y 19). La verdadera premisa en el tratamiento inmunosupresor de estas enfermedades es elegir el inmunosupresor que permita un control de la enfermedad sistémica de fondo.

Más recientemente, el papel de los agentes biológicos como el infliximab, etanercept y adalimumab entre otros, han demostrado ser eficaces en el control de casos de QUP y/o escleritis necrotizante refractarios o que ponen en riesgo la integridad del globo ocular o la vida, sin embargo, éstos tienen de inconveniencia su alto costo y los efectos adversos potencialmente serios, que aunado a su corto tiempo de uso, limitan el conocimiento de su efectividad y seguridad a largo plazo (22).

Es vital comenzar con la terapia inmunosupresora inmediatamente al momento del diagnóstico de la QUP en pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune sistémica asociada en vista de la relativamente rápida respuesta inicial al tratamiento inmunosupresor (8.0 ± 5.6 semanas en nuestro estudio) en una gran mayoría de los ojos (89.6%)

en nuestro estudio. Hay que hacer énfasis que la terapia inmunosupresora se deberá iniciar en cualquier paciente con QUP en la que se sospeche de una patología inmune sistémica asociada aunque no se tenga todavía documentado su diagnóstico etiológico específico, y una vez que se ha descartado enfermedad infecciosa. Una justificación a esta premisa es la investigación hecha por Karamursel y cols. (2004), quienes reportaron que se contaba con el diagnóstico de la enfermedad sistémica inmune como diagnóstico ya establecido previamente en 78% de los pacientes con escleritis y/o escleritis asociada con QUP, al momento de realizar el hallazgo de la patología ocular hasta en 14% de los pacientes y hasta en 8% se hizo el diagnóstico durante el seguimiento de la patología ocular (23).

En cuanto a las recidivas de la patología ocular, una vez establecido el éxito inicial del tratamiento inmunosupresor, tenemos que mencionar que en nuestro estudio se observaron cuando los pacientes habían suspendido la terapia inmunosupresora (abandono del tratamiento, falta del paciente al seguimiento en la clínica), o mientras se encontraban en destete de la terapia esteroidea. Este hecho nos lleva a categorizar a estos pacientes como de alto riesgo de recurrencia y nos alienta a insistir en su educación y en llevar un seguimiento estrecho de su estado de inflamación ocular en la clínica.

El tratamiento quirúrgico de la QUP y/o de otras patologías necrozantes (escleritis necrozante, *scleromalacia perforans*) – a excepción de la biopsia cuando exista sospecha de escleritis/queratitis infecciosa, deberá de reservarse únicamente para situaciones que exijan restaurar la integridad del globo ocular (lesiones corneales o esclerales que conlleven riesgo de perforación, o prolapso uveal en perforación inminente), con la premisa de que en todos los casos, y de manera ideal, deberá existir un estricto control del proceso inflamatorio (24). Las opciones en estos casos van desde los trasplantes tectónicos y el uso de injertos con materiales afines (fascia lata, periostio, GoreTex, injerto autólogo/homólogo) hasta la queratoplastia penetrante (25).

Es también importante destacar que en algunos pacientes en los que la patología ocular y sistémica muestre ser refractaria o de progresión rápida, es necesario agregar más de un agente inmunosupresor, o bien realizar un cambio de éstos para lograr la resolución clínica y la disminución de las recidivas.

El abordaje multidisciplinario que incluya a expertos en distintas áreas -reumatología, nefrología, neumología, hematología e inmunología ocular-, es indispensable para el control de la enfermedad sistémica inmune y sus complicaciones, así como para el éxito en el manejo de la quimioterapia inmunosupresora en estos pacientes.

De igual manera, debe considerarse un monitoreo farmacológico estrecho en vista de los ya bien conocidos efectos adversos de la terapia esteroidea y de los agentes inmunosupresores. El seguimiento periódico a través de análisis de laboratorio y gabinete, por lo general cada 4-8 semanas (según el tipo de agente inmunosupresor), deberá ser la regla para evitar las complicaciones sistémicas y los efectos adversos. El manejo de los efectos adversos en la gran mayo-

ría de los casos (85.7% de los pacientes en nuestro estudio) es exitoso con una disminución de la dosis del agente inmunosupresor, sin embargo, existirán situaciones que exijan un cambio del agente inmunosupresor ante la citotoxicidad severa del medicamento.

En conclusión, el objetivo principal del uso de esta terapia es el control del proceso vasculítico sistémico que pone en riesgo la vida y la preservación de la integridad del globo ocular, para lo cual el apoyo en especialistas de inmunoreumatología es indispensable. Es necesaria una instauración inmediata de un régimen de tratamiento con un agente inmunosupresor y esteroide sistémico al momento del diagnóstico, siendo la elección del agente inmunosupresor dependiente de la patología inmune asociada y de las recomendaciones específicas del experto inmunoreumatólogo para cada paciente. El seguimiento del paciente deberá ser estrecho para detectar posibles recidivas de la patología ocular y para la detección de manifestaciones sistémicas extraoculares de la patología inmune y, a través de laboratorio y gabinete, para la monitorización de efectos adversos de la terapia inmunosupresora y esteroidea. La intervención quirúrgica estará reservada para situaciones que pongan en peligro la integridad del globo ocular, siendo el control inflamatorio previo la clave para el éxito de las mismas.

REFERENCIAS

- Ladas JG, Mondino BJ. Systemic disorders associated with peripheral corneal ulceration. *Ophthalmol* 2000; 11:468-471.
- Galor A, Thorne JE. Scleritis and Peripheral Ulcerative Keratitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33(4):835-854.
- Tauber J, Sainz de la Maza M, Hoang-Xuan T y cols. An analysis of therapeutic decision making regarding immunosuppressive chemotherapy for peripheral ulcerative keratitis. *Cornea* 1990; Jan 9(1):66-73.
- Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis: effects of systemic immunosuppression. *Ophthalmol* 1984; 1:315-324.
- Malik R, Culinane AB, Tole DM, Cook SD. Rheumatoid keratolysis: a series of 40 eyes. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16(6): 791-797.
- American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996; 9:1791-1801.
- Gerber DA, Bonham CA, Thomson AW. Immunosuppressive agents: recent developments in molecular action and clinical application. *Transplant Proc* 1998; 30(4):1573-1579.
- Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster SC. Consensus Panel on Immunosuppression for ocular disease. *Am J Ophthalmol* 2000; 130(4):492-513.
- Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, Nolle B, Heller M, Gross WL y cols. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:1303-1307.
- Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C y cols. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:1126-1132.
- Rodriguez A. Tratamiento Inmunosupresivo e Inmunomodulador en Pacientes con Enfermedades Inflamatorias Oculares. *Avance*. 2008; 5(16):26-30.
- Tehrani R, Ostrowski RA, Hariman R, Jay WM. Ocular Toxicity of Hydroxychloroquine. *Seminars in Ophthalmology* 2008; 23:201-209.
- McKibbin M, Isaacs JD, Morrell AJ. Incidence of corneal melting in association with systemic disease in the Yorkshire Region, 1995-1997. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:941-943.
- Tauber J, Sainz de la Maza M, Hoang-Xuan T, Foster CS. An analysis of therapeutic decision making regarding immunosuppressive chemotherapy for peripheral ulcerative keratitis. *Cornea* 1990; 9:66-73.
- Gubbels SP, Barkhuizen A, Hwang PH. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36(4):685-705.
- Patel S, Lundy D. Ocular manifestations of autoimmune disease. *Am Fam Physician*. 2002; 66:991-998.
- Erhardt C, Mumford P, Venables P y cols. Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:7-13.
- Sainz de la Maza M, Foster S. Ocular Characteristics and Disease Associations in Scleritis-Associated Peripheral Keratopathy. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:15-19.
- Goldblum R. Therapy of rheumatoid arthritis with mycophenolate mofetil. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11(sup 8):117-119.
- Clewes A, Dawson J, Kaye S y cols. Peripheral ulcerative keratitis in rheumatoid arthritis: successful use of intravenous cyclophosphamide and comparison of clinical and serological characteristics. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:961-962.
- Messmer E, Foster S. Vaculitic Peripheral Ulcerative Keratitis – Major Review. *Surv Ophthalmol* 1999; 43(5):379-396.
- Atchia I, Kidd E, Bell R. Rheumatoid Arthritis-Associated Necrotizing Scleritis and Peripheral Ulcerative Keratitis Treated Successfully With Infliximab. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 291-293.
- Karamursel E, Thorne J, Qazi FA. Evaluation of Patients with Scleritis for Systemic Disease. *Ophthalmology* 2004; 111(3): 234-240.
- Nguyen QD, Foster CS. Scleral patch graft in the management of necrotizing scleritis. *Int Ophthalmol Clin* 1999; 39:109-131.
- Kubo T, Fujioka M, Ishida M. Clinical condition of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *Clin Calcium* 2007; 17(6):856-862.