

Manejo y control de enfermedades inflamatorias oculares con inmunosupresores

Dra. Sandra Luz Treviño-Rodríguez, Dra. Diana González-Guajardo, Dr. Miguel Pedroza-Seres

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el tratamiento inmunosupresor en pacientes con enfermedades inflamatorias oculares en base al control de la inflamación, capacidad visual y efectos colaterales.

Método: Estudio retrospectivo en 192 pacientes con enfermedad inflamatoria ocular, con o sin tratamiento previo, en el periodo 2008-2009, mediante la revisión de la base de datos electrónica.

Resultados: La azatioprina (43%) fue el inmunosupresor más utilizado en pars planitis y Vogt-Koyanagi-Harada, seguido por metotrexate (30%); ciclofosfamida (19%) en granulomatosis de Wegener y vasculitis retiniana y la dapsona (1.5%) en penfigoide de membranas mucosas oculares. Se presentaron alteraciones en los exámenes de laboratorio en 18%. Con la azatioprina y la ciclofosfamida aproximadamente 60% mejoró su capacidad visual, y con el metotrexate 50% permaneció con la misma, 90% recibieron antiinflamatorio esteroideo y/o no esteroideo.

Conclusiones: Los inmunosupresores son una alternativa benéfica para el manejo de las enfermedades inflamatorias oculares, ya que la mayoría logran mantener un control adecuado con un solo medicamento que se refleja en la estabilización o mejoría de la capacidad visual. Los efectos adversos significativos para la modificación o suspensión del inmunosupresor ocurren en 18% de los casos, por lo que se justifica su uso. Sin embargo, esto no exenta de seguir utilizando anti-inflamatorios esteroideos y/o no esteroideos.

Palabras clave: Inmunosupresores, enfermedades inflamatorias oculares, esteroides, antiinflamatorios no esteroideos, efectos secundarios.

SUMMARY

Objective: To evaluate the immunosuppressive treatment in patients with ocular inflammatory diseases based on the control of inflammation and visual effects.

Method: A retrospective study of 192 patients with inflammatory eye disease, with or without treatment, in the period 2008-2009, by reviewing the electronic database.

Results: The azathioprine (43%) was the most widely used immunosuppressive in pars planitis and Vogt-Koyanagi-Harada, followed by methotrexate (30%); cyclophosphamide (19%) in Wegener's granulomatosis and retinal vasculitis and dapsone (1.5%) in ocular mucous membrane pemphigoid. Laboratory tests presented alterations in 18% of cases. With azathioprine and cyclophosphamide about 60% improved their visual acuity, with methotrexate 50% stayed with it and 90% received anti-inflammatory steroid and/or non-steroidal.

Conclusions: The immunosuppressants are a beneficial alternative for the management of ocular inflammatory diseases, as most able to maintain adequate control with a single drug, which is reflected in the stabilization or improvement in visual acuity. Significant adverse effects for the modification or suspension of immunosuppression were 18%, which justifies its use. However, this does not free to continue using steroidal anti-inflammatory and / or non-steroidal.

Key words: Immunosuppressive, ocular inflammatory diseases, steroids, non steroidal anti-inflammatories, adverse reactions.

Correspondencia: Dra. Sandra Luz Treviño Rodríguez. Departamento de Oftalmología, Hospital Universitario, UANL. Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, C.P. 64460. Monterrey, N.L., México. Tels: (81) 83 48 73 80, (81) 83 46 92 59 Fax: (81) 83 48 72 29. E-mail: sandraltr1@hotmail.com

Hospital donde se efectuó la investigación: Departamento de Uveítis e Inmunología Ocular, Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana" I.A.P., México D.F.

INTRODUCCIÓN

De 5 a 20% de las uveítis son causa de ceguera legal en Norteamérica y Europa, y arriba del 25% en el mundo subdesarrollado (1).

A pesar del progreso que se ha logrado desde la introducción de la terapia con esteroides en 1950, un gran número de pacientes eventualmente llegan a la ceguera por las consecuencias de una uveítis crónica o recurrente y, aunque por medio siglo se han utilizado los agentes inmunosupresores y biológicos para inhibir las reacciones inmunes, en la década pasada hemos presenciado el desarrollo de nuevas modalidades y estrategias terapéuticas efectivas para el manejo de la enfermedad inflamatoria e inmunológica ocular (2).

Inicialmente, el doctor Stephen Foster publicó recomendaciones al International Uveitis Study Group y a la American Uveitis Society que enfatizan que ciertas enfermedades requieren el empleo, desde el primer momento, de agentes inmunomoduladores, ya que se obtenían pobres resultados cuando los esteroides representaban la única modalidad de tratamiento (2). Algunas de estas enfermedades incluyen oftalmía simpática, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, coroiditis multifocal y panuveítis, retinocoroidopatía de Birdshot, enfermedad de Behçet con vasculitis retiniana, esclerouveítis reumatoide, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener y artritis idiopática juvenil asociada a uveítis (2).

Los procesos inflamatorios intraoculares recurrentes y/o crónicos de origen no infeccioso, escleritis y penfigoide de membranas mucosas, frecuentemente requieren tratamientos médicos prolongados o sostenidos, por lo que los corticoesteroides (tópicos o sistémicos) han sido la base del tratamiento de la gran mayoría de estos procesos (3), sin embargo, este uso prolongado conlleva múltiples complicaciones tanto oculares como sistémicas. Por lo anterior, los medicamentos inmunosupresores son una alternativa de tratamiento cuando es necesario suspender los corticoesteroides debido a la ineficacia terapéutica y/o los efectos secundarios (4).

Consideramos de suma importancia realizar una evaluación exhaustiva de los pacientes con inflamación ocular crónica, particularmente aquellos con inflamación severa y en los que ésta se asocia a una enfermedad sistémica (4), con la finalidad de detectar oportunamente todos los pacientes que requieren tratamientos prolongados con antiinflamatorios esteroides y/o no esteroides, con el riesgo de presentar efectos secundarios a éstos (5).

Existen publicaciones que señalan que la terapia inmunosupresora puede presentar complicaciones tan severas como malignidades y esterilidad (6), así como efectos secundarios (enzimas hepáticas elevadas y leucopenia progresiva) por el uso de antimetabolitos como el metotrexate (7), concluyendo que no hay un riesgo mayor de malignidad en pacientes con enfermedad inflamatoria ocular severa tratados con inmunosupresores sistémicos comparado con pacientes tratados con corticoesteroides sistémicos (6, 7).

Kacmaz y los miembros del consorcio multicéntrico de la Terapia Inmunosupresora Sistémica para las Enfermedades Oculares (SITE, por sus siglas en inglés) reportaron los primeros resultados del estudio sobre enfermedades inflamatorias oculares tratadas con corticoesteroides y quimioterapia inmunosupresora sistémica, en los que se demostró que con estos medicamentos se reducía el riesgo de inflamación activa, sinequias posteriores y vasculitis retiniana que, a su vez, son factores de riesgo para la pérdida de la visión (8).

Vitale enfatiza que el mejoramiento en los resultados de los niños con uveítis requiere de una temprana y agresiva terapia antiinflamatoria, así como de una mejor coordinación de su cuidado por oftalmólogos, pediatras y reumatólogos experimentados en el uso de agentes inmunomoduladores (9).

El uso de inmunosupresores en las uveítis está indicado si la enfermedad ocular no se controla con los corticoides, si se hace refractaria al descenso de dosis de éstos con una pauta adecuada o si aparecen efectos secundarios de la terapia corticoidea (10).

El grupo de agentes inmunomoduladores ampliamente utilizados por especialistas en uveítis, en el cuidado de pacientes con uveítis crónica o recurrente incluye los antimetabolitos (azatioprina, metotrexate y micofenolato mofetil), los inhibidores de células T (ciclosporina y tacrolimus) y los agentes alquilantes (clorambucil y ciclofosfamida). La terapia con agentes biológicos (etanercept, infliximab, daclizumab, IVIG y otros) son otra alternativa de tratamiento (11).

La respuesta a la terapia con los agentes biológicos ha sido de mucho interés por varios años, por lo que continúan realizándose reportes de series de casos en algunos centros alrededor del mundo sobre la seguridad y eficacia de esta terapia para las enfermedades inflamatorias oculares (12).

Yamada y colaboradores reportaron su experiencia con el infliximab para terapia en pacientes con enfermedad de Behçet y uveítis, concluyendo que el infliximab representa una importante nueva terapia para esta enfermedad y que es superior en seguridad y eficacia a la ciclosporina (13).

En una serie de 927 pacientes con uveítis refractarias y severas de distintas etiologías (incluyendo infecciones, tumores y síndromes oftalmológicos), 10% de los casos requirieron inmunosupresores para su control. Los más frecuentemente utilizados fueron la azatioprina y la ciclosporina en este orden (14).

Cervantes-Castañeda y colaboradores examinaron el uso de la azatioprina, sobre la seguridad y eficacia para el tratamiento de los pacientes dependientes de esteroides y uveítis que amenaza la visión (15). Los investigadores encontraron un efecto terapéutico altamente significativo ($p < .0003$) para el control de la inflamación por el medicamento, con mejoría de la visión asociada. Los efectos adversos incluían náusea, diarrea, anemia, fatiga, leucopenia transitoria y elevación transitoria de las enzimas hepáticas, pero ninguno de los efectos fue lo suficiente severo para que los pacientes descontinuaran la terapia con azatioprina. El grupo MERSI concluye que medicamentos como la azatioprina no deben ser subestimados como terapia potencial para pacientes con

dependencia al esteroide o uveítis que afecta la visión, especialmente cuando el costo-beneficio son factores importantes en la elección del medicamento.

En un estudio realizado en pacientes con escleritis no infecciosa tratados con metotrexate, se comprobó que este medicamento parece ser una terapia bien tolerada que reduce la inflamación exitosamente, disminuyendo el requerimiento de corticosteroides en el tratamiento de la escleritis crónica, no infecciosa y no necrotizante (16). En otro estudio realizado por el equipo de investigación MERSI, los autores concluyeron que el metotrexate intravenoso puede ser seguro y efectivo en el tratamiento de pacientes con uveítis, cuya remisión ha fallado con los agentes administrados oralmente, como el metotrexate, la azatioprina o el micofenolato mofetil (17).

En otro estudio, donde se compara la eficacia relativa y los efectos adversos de los antimetabolitos en el tratamiento de la inflamación ocular no infecciosa, sugieren que el tiempo para controlar la inflamación ocular es más rápido con micofenolato que con metotrexate, y la terapia con azatioprina tiene un rango más alto de efectos adversos comparado con los otros dos inmunosupresores (18).

Se ha demostrado la efectividad de la azatioprina en diferentes enfermedades inflamatorias oculares no infecciosas refractarias a esteroides como el penfigoide ocular, la vasculitis retinal primaria, el compromiso ocular del síndrome de Behçet, la uveítis crónica o recurrente y la miastenia gravis ocular (19).

Foster hace énfasis en que todos los tratamientos han fallado para detener la progresiva cicatrización conjuntival característica del penfigoide cicatrizal ocular, y que la quimioterapia inmunosupresora y/o inmunomoduladora sistémica con inmunoglobulina intravenosa son los únicos tratamientos efectivos descubiertos hasta ahora (20).

Aspek estimó la incidencia del síndrome de Stevens Johnson en 2 a 6 casos por 1 millón de personas por año, y que por lo menos la mitad desarrollan complicaciones oculares, por lo que hace énfasis en que los resultados dependen de la severidad del evento inicial y del tratamiento inicial. En un breve tiempo (<5 días) aplicar una alta dosis de terapia corticoesteroides intravenosa y/o terapia inmunoglobulina intravenosa son las propuestas recientes más prometedoras (21).

Aunque ya se ha descrito el tipo de medicamento inmunosupresor para las enfermedades inflamatorias oculares crónicas en otras poblaciones (22), es importante determinar la respuesta a éstos y los efectos secundarios que limitan su uso en nuestra población. De esta forma podríamos justificar el uso específico de cierto medicamento como terapia inicial y, si es necesario utilizar más de un inmunosupresor para cada tipo de patología descrita en nuestro estudio, según el control obtenido y la frecuencia de efectos adversos reportada en cada uno de éstos. El objetivo de nuestro estudio es describir el tipo de medicamento inmunosupresor más utilizado por tipo de padecimiento y sus efectos colaterales, así como evaluar el porcentaje de pacientes que lograron un

adecuado control con su uso. De esta forma podremos definir si el manejo de nuestros pacientes ha sido el adecuado y si la respuesta obtenida es similar a otras poblaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo en el Departamento de Uveítis e Inmunología Ocular del Instituto de Oftalmología Fundación "Conde de Valenciana" en pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria ocular crónica, con o sin antecedentes de tratamiento previo, en el periodo de enero del 2008 al 2009, mediante la revisión de la base de datos electrónica.

Se revisaron 192 expedientes clínicos electrónicos de pacientes con el diagnóstico de enfermedad inflamatoria ocular crónica, que fueron tratados con medicamento inmunosupresor, independientemente del tratamiento previo, incluyéndose también todos los pacientes con tratamiento antiinflamatorio no esteroideo y esteroideo (sistémico, tópico y/o paraocular) coadyuvante. Los pacientes debían de contar con expediente electrónico completo que incluía además de los datos ya mencionados, edad, género, capacidad visual al inicio y hasta la última fecha del uso del inmunosupresor y los efectos secundarios que se hayan presentado durante su manejo. Además debían contar con la carta de consentimiento informado para inicio del tratamiento inmunosupresor firmada.

El análisis estadístico descriptivo utilizado para las variables estudiadas se realizó a través de la prueba t de Student para muestras pareadas con alfa de 0.05 del programa SPSS versión 17.

RESULTADOS

Se revisaron 192 pacientes con expediente clínico completo y seguimiento actualizado, 130 mujeres (68%) y 62 hombres (32%), oscilando en un rango de edad de 2 a 80 años (media de 40.27 mujeres y 32.19 hombres).

Las enfermedades inflamatorias oculares que fueron manejadas en nuestro Servicio con inmunosupresores fueron las siguientes: escleritis anterior difusa (8 pacientes, 4.1%), escleritis nodular (12 pacientes, 6.2%), escleritis posterior (4 pacientes, 2.0%), esclerouveítis (3 pacientes, 1.5%), granulomatosis de Wegener (8 pacientes, 4.1%), oftalmía simpática (7 pacientes, 3.6%), panuveítis idiopática (3 pacientes, 1.5%), epitelopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda ([APMPPE, por sus siglas en inglés] 2 pacientes, 1.0%), penfigoide de membranas mucosas ocular ([PMM ocular] 6 pacientes, 3.1%), queratitis ulcerativa periférica (2 pacientes, 1.0%), síndrome de Stevens Johnson (5 pacientes, 2.6%), sarcoidosis (2 pacientes, 1.0%), uveítis anterior no granulomatosa idiopática ([UANG] 4 pacientes, 2.0%), UANG asociada a HLA-B27

Cuadro 1. Clasificación del tipo de inmunosupresor

Primer inmunosupresor	Segundo inmunosupresor	Tercer inmunosupresor	n	%
Azatioprina	Ninguno	Ninguno	74	38.54
	Ciclofosfamida	Ninguno	8	4.16
	Metotrexate	Ninguno	7	3.64
	Metotrexate	Ciclofosfamida	1	0.52
	Hidroxicloroquina	Ninguno	1	0.52
		<i>Subtotal</i>	<i>91</i>	<i>47.38</i>
Ciclofosfamida	Ninguno	Ninguno	25	13.02
	Azatioprina	Ninguno	5	2.60
	Dapsona	Ninguno	1	0.52
	Dapsona	Metotrexate	1	0.52
	Metotrexate	Ninguno	2	1.04
	Ciclosporina	Infliximab	1	0.52
	Etanercept	Ninguno	1	0.52
		<i>Subtotal</i>	<i>36</i>	<i>18.74</i>
Dapsona	Ninguno	Ninguno	2	1.04
	Metotrexate	Ninguno	1	0.52
		<i>Subtotal</i>	<i>3</i>	<i>1.56</i>
Metotrexate	Ninguno	Ninguno	40	20.83
	Azatioprina	Ninguno	12	6.25
	Azatioprina	Ciclofosfamida	2	1.04
	Azatioprina	Cloroquina	1	0.52
	Ciclofosfamida	Ninguno	1	0.52
	Hidroxicloroquina	Ninguno	1	0.52
	Cloroquina	Ninguno	1	0.52
		<i>Subtotal</i>	<i>58</i>	<i>30.20</i>
Ciclosporina	Ninguno	Ninguno	2	1.04
Micofenolato Mofetil	Ninguno	Ninguno	2	1.04
		<i>Total</i>	<i>192</i>	<i>100.00</i>

positivo (13 pacientes, 6.7%), pars planitis (37 pacientes, 19.2%), uveítis intermedia idiopática (4 pacientes, 2.0%), vasculitis de retina (6 pacientes, 3.1%), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada [(VKH) 53 pacientes, 27.6%] y artritis reumatoide (8 pacientes, 4.1%), lupus eritematoso sistémico (4 pacientes, 2.0%), y policondritis recidivante (1 paciente, 0.5%); predominando la mayoría de los diagnósticos en el sexo femenino.

Se clasificó el tipo de inmunosupresor utilizado como inicio del tratamiento, así como el que fue usado como segunda y tercera elección. En orden descendiente de frecuencia, los medicamentos de primera elección fueron la azatioprina (47%), metotrexate (30%), ciclofosfamida (19%), dapsona (2%), ciclosporina (1%) y micofenolato mofetil (1%) (Cuadro 1).

También, esta misma clasificación del tratamiento inmunosupresor de inicio se utilizó para establecer la relación de estos medicamentos con los efectos secundarios presentados durante su manejo. Los inmunosupresores utilizados de inicio como terapia única o combinada que no presentaron efectos secundarios, en orden decreciente, fueron azatioprina (69 pacientes), metotrexate (38 pacientes), ciclofosfamida (27 pacientes), dapsona (3 pacientes), ciclosporina (2 pacientes) y micofenolato mofetil (2 pacientes), siendo mayor el número de pacientes sin efectos adversos con la mayoría de los medicamentos a excepción de la dapsona donde correspondió al mismo número de pacientes con y sin efectos

secundarios. En total de los 192 pacientes con uso de inmunosupresor, 51 pacientes presentaron algún efecto adverso y 141 pacientes no lo manifestaron durante su manejo de la enfermedad (Cuadro 2).

Se realizó una comparación de la capacidad visual (CV) inicial con la capacidad visual (CV) final de los pacientes, dependiendo del inmunosupresor utilizado de inicio para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias oculares ya descritas, determinando que con la azatioprina, de un total de 90 pacientes, 55 (61%) mostraron mejoría de su CV final; con la ciclofosfamida, de un total de 37 pacientes, 21 (57%) mostraron mejoría; con la dapsona, de un total de 3 pacientes, ninguno tuvo mejoría y 2 (67%) permanecieron con la misma CV inicial; con el metotrexate de un total de 58 pacientes 19 (33%) mejoraron, permaneciendo con la misma CV del inicio en 29 (50%); con la ciclosporina y el micofenolato mofetil, de los 2 pacientes que la utilizaron, ambos permanecieron con la misma CV inicial (Cuadro 3).

Para determinar la mejoría de la respuesta al inmunosupresor se consideró la CV de ambos ojos (AO), clasificándola como mejoría (≥ 2 líneas de visión inicial de la cartilla de Snellen), igual (CV sin cambios) o empeoramiento (CV peor al comienzo del tratamiento). En el ojo derecho (OD), la CV inicial comparada con la CV final de los 76 pacientes (40%) que mejoraron y de los 67 pacientes (35%) que empeoraron fue estadísticamente significativa [$.000$ (P -value < 0.05)], y de los 49 pacientes (25%) que permanecieron igual, no fue

Cuadro 2. Distribución de Inmunosupresores según su inicio y efectos adversos

1er. Inmuno-supresor	2do. Inmuno-supresor	3er. Inmuno-supresor	PFH alteradas	Leuco/Neutro/Trombocitopenia	Caída del cabello	Infección de VUB tinales	Síntomas gastrointestinales	Pacientes c/efectos adversos	Pacientes s/efectos adversos
Azatioprina	Ninguno		6	8	1	0	1	16	60
	Ciclofosfamida	Ninguno	0	0	0	1	1	2	5
	Metotrexate		3	0	0	0	1	4	3
	Hidroxicloroquina	Ciclofosfamida	1	0	0	0	0	1	0
	Total	Ninguno	0	0	0	0	0	0	1
			10	8	1	1	3	23	69
Ciclofosfamida	Ninguno	Ninguno	1	1	1	1	0	4	23
	Azatioprina	Ninguno	1	0	0	0	0	1	2
	Metotrexate	Ninguno	0	0	1	0	0	1	1
	Etanercept	Ninguno	1	0	0	0	0	1	0
	Dapsona	Ninguno	0	0	0	1	0	1	0
		Metotrexate	0	1	0	1	0	2	0
	Ciclosporina	Infliximab	0	0	0	0	0	0	1
	Total		3	2	2	3	0	10	27
Dapsona	Ninguno	Ninguno	0	0	0	0	0	0	3
	Metotrexate		2	1	0	0	0	3	0
	Total		2	1	0	0	0	3	3
Metotrexate	Ninguno		4	2	0	0	3	9	25
		Ninguno	0	1	0	2	0	3	9
	Azatioprina	Ciclofosfamida	0	1	0	0	1	2	1
		Cloroquina	0	0	0	0	0	0	1
	Cloroquina		0	1	0	0	0	1	0
	Ciclofosfamida	Ninguno	0	0	0	0	0	0	1
	Hidroxicloroquina		0	0	0	0	0	0	1
	Total		4	5	0	2	4	15	38
Ciclosporina	Ninguno	Ninguno	0	0	0	0	0	0	2
	Total		0	0	0	0	0	0	2
Micofenolato Mofetil	Ninguno	Ninguno	0	0	0	0	0	0	2
	Total		0	0	0	0	0	0	2

Cuadro 3. Relación de inmunosupresor inicial con la capacidad visual

Primer inmunosupresor	ResultadoCV	Recuento de pacientes	%
Azatioprina	Mejor	55	61
	Peor	16	18
	Igual	19	21
	Total	90	100
Ciclofosfamida	Mejor	21	57
	Peor	5	13
	Igual	11	30
	Total	37	100
Dapsona	Mejor	0	0
	Peor	1	33
	Igual	2	67
	Total	3	100
Metotrexate	Mejor	19	33
	Peor	10	17
	Igual	29	50
	Total	58	100
Ciclosporina	Mejor	0	0
	Peor	0	0
	Igual	2	100
	Total	2	100

estadísticamente significativa [.322 (P -value >0.05)]. En el ojo izquierdo (OI), la CV inicial comparada con la CV final de los 61 pacientes (32%) que mejoraron y en los 43 pacientes (22%) que empeoraron, fue estadísticamente significativa [.000 (P -value <0.05)], y de los 88 pacientes (46%) que permanecieron con la misma CV, no fue estadísticamente significativa [.269 (P -value >0.05)]. El control de la inflamación fue definido de acuerdo con el Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group (22).

Se determinó también si el resultado en la CV final del uso del inmunosupresor se beneficiaba con el tratamiento coadyuvante (antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos) tópico, sistémico y/o paraocular. Como resultado se encontró que la CV final fue mejor al utilizar el inmunosupresor con AINE tópico en 73 pacientes, comparado con 21 que no lo usaron; en 38 pacientes con AINE sistémico, comparado con 57 que no lo utilizaron; en 69 pacientes con esteroide tópico, en comparación con 26 sin éste; en 66 pacientes con esteroide sistémico y 29 sin usarlo, y también hubo mejoría en 56 pacientes con la administración de esteroide paraocular comparado con 42 que no se lo aplicaron.

DISCUSIÓN

Para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias oculares crónicas se debe tener un buen conocimiento del uso adecuado de medicamentos que nos ayudan a suprimir la respuesta inmune. Los corticoesteroides y los inmunosupresores son los medicamentos encargados de realizar esta función, sin embargo, debido a los múltiples efectos colaterales que presentan, ha sido limitado su uso en muchas ocasiones.

Como mencionan varios autores, los corticoesteroides utilizados por tiempo prolongado son los principales medicamentos en producir efectos adversos tanto sistémicos como oculares. A nivel ocular, se pueden desarrollar frecuentemente catarata y glaucoma, y a nivel sistémico pueden presentarse alteraciones hormonales como síndrome de Cushing, hirsutismo, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis e infecciones, entre otras (23-25). Por lo anterior se recomienda que en uveítis crónicas y/o recurrentes que requieren terapia corticoesteroides oral crónica, especialmente dosis mayores de 10 mg/día, se administre tratamiento inmunosupresor (25).

Los medicamentos inmunosupresores también pueden producir efectos colaterales importantes que debemos tomar en cuenta antes de administrarlos, principalmente dependiendo del tipo de medicamento que estamos utilizando. Por ejemplo, la azatioprina puede producir mielosupresión y afectación hepática, con la ciclofosfamida puede presentarse cistitis hemorrágica e infertilidad, el metotrexate produce hepatotoxicidad y mielosupresión así como síntomas gastrointestinales; la ciclosporina es nefrotóxica y produce hemorragias gingivales, con la hidroxiclороquina pueden haber daño macular y discrasias sanguíneas, la dapsona que se

utiliza principalmente en PMM ocular puede producir anemia, náuseas y pérdida del apetito; el micofenolato mofetil o CellCept, se utiliza principalmente en pacientes con lupus y en trasplantes de órganos, sus efectos secundarios son mínimos pero, por tener un costo más elevado, su uso está más limitado en nuestro medio (26).

En nuestro estudio, al igual que en la literatura, las enfermedades inflamatorias oculares crónicas mostraron una frecuencia mayor en el sexo femenino, a excepción de los casos de UANG idiopática y asociada a HLA-B27 positivo, pars planitis, APMPE y escleritis nodular.

Las enfermedades inflamatorias oculares que requirieron terapia inmunosupresora, coincidieron con las patologías ya descritas que necesitan un periodo largo de tratamiento para su remisión, siendo las más frecuentes el VKH (27.6%) y la pars planitis (19.2%).

En nuestra población, los inmunosupresores que se utilizaron como tratamiento de inicio fueron seleccionados por lo ya reportado en la literatura y por la experiencia del oftalmólogo de la consulta de uveítis, teniendo como limitante el tipo de población y su poder adquisitivo, siendo la azatioprina la más utilizada (47%), seguida por el metotrexate (30%), la ciclofosfamida (19%), la dapsona (2%), la ciclosporina (1%) y el micofenolato mofetil (1%).

Los efectos secundarios al uso del inmunosupresor (sólo o combinado) presentados por nuestros pacientes (51%) fueron alteraciones de las PFH y de la citometría hemática, caída del cabello, infección de vías urinarias y síntomas gastrointestinales. Sin embargo, los únicos efectos adversos significativos para decidir la modificación o suspensión del medicamento fueron la alteración en los exámenes de laboratorio (18%). El 73% no presentaron ningún tipo de efectos secundarios.

La azatioprina fue el inmunosupresor inicial más utilizado debido a la buena respuesta terapéutica que presenta en enfermedades como pars planitis y VKH, las cuales fueron las patologías más frecuentes en nuestro Servicio. De 90 pacientes que la utilizaron, más de la mitad presentó mejoría de su CV.

El segundo medicamento más utilizado fue el metotrexate, por su efectividad terapéutica y su alta disponibilidad. De los 58 pacientes en los que se utilizó, la mayoría conservó o mejoró su CV.

La ciclofosfamida generalmente se utiliza de inicio en pacientes con afección vascular, cuyo curso es en la mayoría de las veces más agresivo y de peor pronóstico (granulomatosis de Wegener, vasculitis retiniana, PMM ocular), se utilizó en 37 pacientes con buenos resultados ya que el 87% conservan o mejoran su CV.

La dapsona, la ciclosporina y el micofenolato mofetil se utilizaron en pocos pacientes, debido a que la dapsona (diaminodifenilsulfona) se utiliza frecuentemente en enfermedades cutáneas de origen autoinmunitario como el PMM ocular presentado en 6 pacientes en nuestro estudio. Aunque la ciclosporina sólo se utilizó en dos pacientes, éstos permanecieron con la misma CV inicial y no presentaron

efectos secundarios, por lo que podría considerarse más en futuro. El micofenolato mofetil es un medicamento utilizado con frecuencia en EUA por su eficacia en enfermedades como la nefritis lúpica y el trasplante de órganos, pero de escaso uso en nuestro país para el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares por su alto costo.

Es importante enfatizar la importancia del tratamiento coadyuvante en toda esta población, ya que el 90% recibieron algún antiinflamatorio esteroideo y/o no esteroideo (en cualquiera de sus presentaciones) para mantener un control adecuado durante la exacerbación del cuadro inflamatorio.

CONCLUSIONES

Los inmunosupresores son una alternativa benéfica para el manejo de las enfermedades inflamatorias oculares crónicas, ya que la mayoría logran mantener un control adecuado con un solo medicamento que se refleja funcionalmente en la estabilización o mejoría de la capacidad visual. Las complicaciones significativas para la modificación o suspensión del medicamento inmunosupresor alcanzan 18%, por lo que se justifica su uso en relación riesgo-beneficio. Sin embargo, esto no exenta a los pacientes de seguir utilizando antiinflamatorios esteroideos y/o no esteroideos, que son la base del manejo de las enfermedades inflamatorias, pero sí reduce la dosis y el tiempo de uso, y por lo tanto sus efectos adversos.

REFERENCIAS

1. Cunningham ET. Uveitis 2003: Diagnosis and Management of Ocular Inflammation in the 21st Century: Introduction to uveitis and principles of diagnosis: epidemiology and classification of uveitis. Uveitis Subspecialty Day. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15, 2003; Anaheim, California.
2. Nguyen QD, Foster CS, Program directors. Uveitis 2003: Diagnosis and Management of Ocular Inflammation in the 21st Century. Uveitis Subspecialty Day. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15, 2003; Anaheim, California.
3. Foster CS, Vitale AT. Diagnosis and Treatment of Uveitis. W.B. Saunders Co. 2002. Chap. 12, pp 177-209.
4. Jabs D, Rosenbaum J, Foster S y cols. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: Recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:492-513.
5. Gritz DC. Epidemiology in classification of uveitis. Uveitis 2005: new frontiers in diagnosis and treatment. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 109th Annual Meeting; October 15-18, 2005; Chicago, Illinois.
6. Lane L, Tamesis R, Rodríguez A y cols. Systemic immunosuppressive therapy and the occurrence of malignancy in patients with ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 1995; 102:1530-1535.
7. Samson CM, Waheed N, Baltatzis S, Foster CS. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients. *Ophthalmology* 2001; 108:1134-1139.
8. Foster CS. Advances in the Diagnosis and Treatment of Uveitis. Selection from: ARVO 2008: Retinal Disease and Uveitis. The 80th Annual Meeting; April 27-May 1, 2008; Fort Lauderdale, Florida.
9. Vitale AT. Uveitis 2003: Diagnosis and Management of Ocular Inflammation in the 21st Century: Infectious and pediatric uveitis and the spondyloarthropathies: pediatric uveitis. Uveitis Subspecialty Day. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15, 2003; Anaheim, California.
10. Muñoz Fernández S, Martín Mola E. Como, cuando y que del tratamiento de la Uveitis. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología* 2004; 5(4):169-179.
11. Jabs DA. Uveitis 2003: Diagnosis and Management of Ocular Inflammation in the 21st Century: Principles of management: oral corticosteroids and immunomodulatory therapy. Uveitis Subspecialty Day. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15, 2003; Anaheim, California.
12. Nussenblatt RB. Immunomodulatory therapy: when should you begin and how to choose. Uveitis 2005: new frontiers in diagnosis and treatment. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 109th Annual Meeting; October 15-18, 2005; Chicago, Illinois.
13. Yamada Y, Sugita S, Kamoi K y cols. Efficacy of infliximab treatment in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. Program and abstracts of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2008 Annual Meeting; April 27-May 1, 2008; Fort Lauderdale, Florida. Abstract 4723.
14. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:263-270.
15. Cervantes-Castaneda RA, Bhat PV, Huynh N, Yilmaz T, Foster CS. The role of azathioprine in the treatment of ocular inflammatory disease: a six month follow-up analysis. Program and abstracts of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2008 Annual Meeting; April 27-May 1, 2008; Fort Lauderdale, Florida. Abstract 5822.
16. Jachens, Adrian W and Chu, David S. Retrospective Review of Methotrexate Therapy in the Treatment of Chronic, Noninfectious, Nonnecrotizing Scleritis. *Am J Ophthalmol* 2008; 145:487-492.
17. Quiñones K, Bhat P, Foster CS. High dose intravenous methotrexate for the treatment of recalcitrant ocular inflammatory diseases. Program and abstracts of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2008 Annual Meeting; April 27-May 1, 2008; Fort Lauderdale, Florida. Abstract 4740.
18. Galor A, Jabs D, Leder H y cols. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *American Academy of Ophthalmology* 2008; 115:1826-1832.
19. Cuchacovich M, Pacheco P, Díaz G y cols. Eficacia de la azatioprina en la enfermedad ocular inflamatoria no infecciosa resistente a tratamiento esteroideal sistémico. *Rev Méd Chile* 2007; 135:702-707.
20. Foster CS. The basics. Uveitis 2005: new frontiers in diagnosis and treatment. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 109th Annual Meeting; October 15-18, 2005; Chicago, Illinois.
21. Aspek EK. Stevens Johnson syndrome and graft vs. host disease: have we made any progress during the past three deca-

- des? Uveitis 2005: new frontiers in diagnosis and treatment. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 109th Annual Meeting; October 15-18, 2005; Chicago, Illinois.
22. Perspectives: Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:509-516.
 23. Nussenblatt RB, Withcup SM. Uveitis. Fundamentals and Clinical Practice. Third Edition. Mosby-Elsevier. 2004. Chap. 7, pp 95-96.
 24. Reed MD, Chu DS. Immunomodulatory therapy for anterior segment ocular inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2:429-433.
 25. Gaudio PA. A review of evidence guiding the use of corticosteroids in the treatment of intraocular inflammation. *Ocul Immunol Inflammation* 2004;12:169-192.
 26. Lustig MJ, Cunningham ET. Use of immunosuppressive agents in uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14:399-412.