

11234



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS
DIRECCION REGIONAL SIGLO XXI
DELEGACION 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

53

**TRATAMIENTO DE LA COROIDOPATIA
HELICOIDAL CON METOTREXATE A DOSIS BAJAS.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA**

P R E S E N T A :

DR. FRANCISCO JAVIER SALINAS MARQUEZ



MEXICO, D. F.

MAYO DE ~~2001~~

290912

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

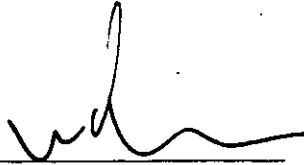


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. NIELS WACHER RODARTE
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



DR. ENRIQUE GARZA RUIZ
JEFE DE LA DIVISION DE OFTALMOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



DR. RENE CANO HIDALGO
MEDICO NO FAMILIAR ADSCRITO AL SERVICIO DE OFTALMOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
(ASESOR CLINICO DE TESIS)



DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
SUBJEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
(ASESOR METODOLOGICO DE TESIS)

DEDICATORIA

A mis padres, **José Remedios y Edelmira**, quienes han sido mis más fieles y grandes formadores, compañeros y amigos en el camino de la vida. Gracias por su AMOR y apoyo incondicional. ¡Gracias por su fortaleza!.

A mis hermanos: *José Remedios, María Teresa, Martha Elena, Gustavo y Claudia Lucía* por su sentido de integridad familiar.

A mis abuelas *Brígida y Manuela* por sus bendiciones y confianza.

A mis maestros, por su ejemplo de solvencia moral y académica, en especial al *Dr. Angel Abbud Ochoa, Pedro Leal del Rosal y René A. Cano Hidalgo*, quienes en diferentes etapas, han sido pilares de mi formación profesional.

A mis amigos por su confianza y aliento.

INDICE

	Pág.
INTRODUCCION	1
ETIOLOGIA	2
CUADRO CLINICO	3
HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS	4
DIAGNOSTICO	5
TRATAMIENTO	6
CURSO Y PRONOSTICO	8
REPORTE DE CASOS	9
RESULTADOS	14
DISCUSION	15
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	18

INTRODUCCIÓN

El padecimiento denominado coroiditis serpentiginosa se conoce con varios nombres en la literatura universal, incluyendo el de coroidopatía helicoidal y geográfica (coroiditis), además del que se menciona en este documento. Probablemente se le reconoció como una entidad distinta pero pobremente definida en la primera parte de este siglo, aunque el conocimiento de esta enfermedad continúa tremendamente limitado. Nuestras limitaciones se reflejan en el número tan diverso de nombres asociados con el padecimiento, y en el hecho de que aún no estamos seguros de si considerarla como una abiotrofia, una enfermedad degenerativa o una enfermedad inflamatoria. La realidad podría ser que nos encontremos ante el resultado final de dos distintos mecanismos que conducen a hallazgos clínicos similares.

La coroidopatía helicoidal es una alteración bilateral, que afecta principalmente a personas de raza blanca, de cualquier sexo, entre la segunda y la sexta décadas de la vida. El signo característico es una lesión progresiva que involucra al epitelio pigmentario retiniano, la coriocapilaris y la coroides. Estas lesiones generalmente inician en el área peripapilar y se extienden en forma helicoidal o centripeta hacia la periferia.

La retina adyacente al borde activo de la lesión frecuentemente muestra edema, y en ocasiones, hemorragia. Estas áreas van sanando gradualmente, tomando un aspecto atrófico con destrucción de la coroides, alteraciones del epitelio pigmentario retiniano, y adelgazamiento de la retina suprayacente. La reactivación puede presentarse generalmente en los bordes de una lesión inactiva. En algunos pacientes puede verse una vitreítis o una uveítis anterior asociada.⁽¹⁾

ETIOLOGÍA

La etiología de la coroiditis serpentina es desconocida. El desarrollo asimétrico en ambos ojos, la ausencia de historia familiar de la enfermedad y la presentación tardía en algunos pacientes descarta la posibilidad de un proceso distrofico hereditario. Aunque se ha mencionado una relación con la distonía extrapiramidal unilateral,⁽²⁾ diabetes mellitus^(4,5) hipertensión,⁽³⁻⁵⁾ tuberculosis pulmonar^(6,4) y deficiencia de vitamina A.⁽⁵⁾

No se ha encontrado evidencia de una relación patogénica estrecha entre las enfermedades sistémicas y la coroiditis serpentina. Las alteraciones inflamatorias extraoculares localizadas tales como la sinusitis maxilar^(3,7) y las inflamaciones respiratorias agudas^(7,4) se han mencionado como hallazgos concurrentes. Se encontró una asociación similar coincidental con un carcinoma adenoquístico orbitario y sinusitis en un paciente.⁽⁸⁾

Existen otros reportes en los cuales se encuentran alteraciones oftalmológicas asociadas con coroiditis serpentina; éstos incluyen oclusiones venosas⁽⁹⁻¹¹⁾ y arteriales⁽¹¹⁾ retinianas, retinopatía diabética⁽⁴⁾ y glaucoma.⁽³⁾

CUADRO CLÍNICO

Esta alteración inflamatoria bilateral del epitelio pigmentario retiniano (EPR) y de la coroides inicia típicamente con la presencia de manchas de forma irregular de infiltrados color amarillento o gris blanquecino, que muestran una tendencia a presentarse cerca de la papila o en el polo posterior. Posteriormente se presenta una atrofia del EPR, de la coriocapilaris y de la retina suprayacente. Las recurrencias típicamente se presentan en los márgenes de las lesiones previas y pueden desarrollarse meses o años después de la lesión inicial.⁽³⁾

El deterioro de la agudeza visual en éste síndrome puede estar directamente relacionada con la proximidad de las lesiones a la fovea.^(3,7,9,12) La afección total de la fovea produce una disminución significativa de la agudeza visual. Con el paso del tiempo, algunos pacientes con afección foveal pueden recuperar visión, pero ésta recuperación es variable y frecuentemente incompleta.^(3,6,9)

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS

Las observaciones clínicas consistentes en uveítis anterior, vasculitis retiniana, papilitis y la presencia de células inflamatorias en el vítreo han sugerido un origen inflamatorio. Esta afirmación se fundamenta en el hecho de que la coroides presenta un infiltrado linfocitario extenso, hiperplasia del epitelio pigmentario y cicatrización subretiniana extensa observada en un estudio clinicopatológico previo.⁽⁹⁾ El hallazgo de una coroiditis crónica de moderada intensidad y la flebitis retiniana reafirma la etiología inflamatoria. No está claro si la coroiditis es un proceso infeccioso primario o es secundaria a un mecanismo inmunológico desconocido.

Parece razonable pensar que este proceso sea un mecanismo inmunológicamente mediado en personas genéticamente predisuestas debido a una incidencia alta de HLA-B7. La reacción inflamatoria se localiza primeramente en la coroides lo cual conduce a la destrucción de la coriocapilaris, atrofia del epitelio pigmentario retiniano, de los fotorreceptores, y cicatrización por reparación variable. También observamos cicatrices coriorretinianas en las cuales el tejido fibrogliol penetraba la coroides a través de defectos en la membrana de Bruch.⁽¹³⁾

DIAGNOSTICO

En los casos activos de la enfermedad, los márgenes agudos blanco grisáceos son hipofluorescentes durante las fases tempranas de la fluorangiografía retiniana. En las fases tardías del angiograma estas lesiones activas blanco grisáceas se tiñen con fluoresceína. Las zonas centrales de las lesiones serpentiginosas muestran una ausencia de fluoresceína en las fases tempranas del angiograma debido a la atrofia de la coriocapilaris, aunque puede mostrar una hiperfluorescencia tardía secundaria a la actividad inflamatoria en los márgenes de las lesiones adyacentes.^(7,12,14)

TRATAMIENTO

El manejo de pacientes con uveítis crónica puede complicarse por muchos factores. El principal de éstos es el hecho de que la inflamación puede permanecer activa o progresar a pesar del tratamiento con la máxima dosis de esteroides que puede ser tolerada por el paciente. Se han introducido varios regímenes de tratamiento que incorporan el uso de agentes citotóxicos o ciclosporina, en combinación con esteroides, para tratar de controlar la inflamación en éste grupo de pacientes. Estos regímenes de tratamiento que incorporan el uso de estos agentes son efectivos en el control de la inflamación en muchos pacientes en quienes la inflamación no se controló con el uso de esteroides.^(1,15,16)

A pesar de la adición de éstos agentes, la inflamación en algunos pacientes continua siendo refractaria al uso de tratamiento inmunosupresor máximo tolerado. Una alteración que parece ser particularmente resistente a dicho tratamiento es precisamente la coroidopatía helicoidal.^(3,7,9,12) No contamos con evidencias que nos indiquen si ésta enfermedad puede detenerse con el uso de esteroides únicamente o en combinación con agentes inmunosupresores.^(1,6,9,17,18)

En el momento actual, son tres grupos de medicamentos los más comúnmente utilizados en el tratamiento de las inflamaciones oculares. De éstos grupos, los corticosteroides son los más comúnmente utilizados y pueden utilizarse en forma tópica, periocular o sistémica. Los efectos colaterales de los corticosteroides son bien conocidos e incluyen el desarrollo de cataratas, elevación de la presión intraocular, y mayor frecuencia de infecciones oculares externas. Utilizados sistémicamente, los corticosteroides producen efectos indeseables, que incluyen aumento de peso.

retención de líquidos, redistribución de grasa corporal, irritación gástrica, insomnio y cambios de estado de ánimo. Con el uso crónico se presentan efectos colaterales más serios pero con menor frecuencia. Estos incluyen elevación de glucosa en sangre, pérdida de masa muscular, descalcificación ósea, y ulceración o sangrado gástrico.⁽¹⁹⁾

Debido a su relativa seguridad, especialmente cuando se utilizan por cortos períodos de tiempo, los esteroides sistémicos continúan siendo el pilar principal en el tratamiento de las uveítis posteriores en las cuales los esteroides periorbitales no son efectivos o están contraindicados. De cualquier manera, cuando son utilizados como agentes terapéuticos únicos en muchas formas de uveítis posterior crónica, son ineficaces para abortar el proceso inflamatorio o solo lo controlan utilizando dosis muy altas de tal manera que producen efectos colaterales inaceptables.

Se han utilizado agentes citotóxicos en combinación con prednisona para controlar la inflamación ocular que no responde al uso de esteroides. Este grupo de medicamentos incluye antimetabolitos, tales como la azatioprina y el metotrexate, así como agentes alquilantes del tipo de la ciclofosfamida. Estos agentes presentan diferentes grados y frecuencia de efectos colaterales, pero todos se han asociado con un aumento en el riesgo de malignidad, y todos son potencialmente teratogénicos. De los dos tipos de medicamentos, los antimetabolitos parecen tener menor incidencia de efectos colaterales agudos severos y son mejor tolerados por los pacientes.^(20,21)

CURSO Y PRONOSTICO

La enfermedad es generalmente progresiva. La afección de la mácula se presenta en 21 % a 88 % de los pacientes, y generalmente esto da como resultado una marcada disminución de la agudeza visual. En un estudio previo, la reactivación se presentó en más de 50% de los pacientes en un período de cinco años.

En muchos casos, la agudeza visual disminuye durante la fase aguda y regresa lentamente a su nivel preexistente en pocos meses a un año. Se presenta neovascularización retiniana en algunos casos.

REPORTE DE CASOS

CASO I. Paciente femenino de 73 años de edad cuyo único antecedente sistémico era la presencia de hipertensión arterial sistémica, que presentó disminución importante de la agudeza visual en ojo derecho en agosto de 1993. A la exploración oftalmológica presentaba AV CD en OD y de 20- 40. La paciente había presentado cuadros de ojo rojo en ocasiones anteriores. No presentaba inflamación activa en cámara anterior o en vítreo en ninguno de sus ojos. A la exploración de su fondo de ojo se presentaba un área geográfica de edema coroideo con bordes irregulares de localización peripapilar así como presencia de lesiones geográficas pequeñas en área macular.

En ojo izquierdo presentaba lesiones blanquecino grisáceas peripapilares pero de menor tamaño que en ojo derecho. Se solicitaron estudios de laboratorio que incluyeron Rx de tórax, prueba de ELISA para determinación de anticuerpos antitoxoplasma, biometría hemática, química sanguínea. Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 60 mg por kg por día. Con lo cual se logró, aproximadamente a las ocho semanas, la estabilización de las lesiones, observándose éstas atróficas y pigmentadas en sus bordes. Se fue disminuyendo la dosis de esteroides y se discontinuaron. En septiembre de 1994 la paciente refiere visión borrosa observándose a la exploración oftalmológica presencia de catarata y en fondo de ojo las lesiones estables.

Se efectúa Extracción extracapsular de catarata (EECC) de dicho ojo, con discreta mejoría de su agudeza visual al mes de la cirugía. Dejando de acudir a su control oftalmológico. En diciembre 1994 acude nuevamente refiriendo disminución de agudeza visual de ese ojo a la exploración de fondo de ojo en esa ocasión presenta hallazgos compatibles con presencia de membrana neovascular a nivel de área macular.

Se realiza fluorangiografía retiniana de ambos ojos en la cual se corrobora la presencia de membrana neovascular en área macular (Ver figuras 1 y 2) que se consideró intratable mediante la aplicación de fotocoagulación debido al tamaño de la misma. En ojo izquierdo presentó disminución de agudeza visual y presencia de actividad inflamatoria en los bordes de las lesiones previamente descritas (Ver figuras 3 y 4), por lo cual se decide iniciar tratamiento con esteroides e inmunosupresores específicamente metotrexate en bajas dosis 12 mg por semana y esteroides a 60 mg por día logrando estabilidad en el avance del borde de las lesiones y mejoría de la agudeza visual. Debido al antecedente de reactivación del cuadro en esta paciente se continuó con metotrexate a las mismas dosis y se redujo la dosis de esteroides a niveles de mantenimiento únicamente (5 mg /día).

La paciente no ha presentado reactivación del proceso inflamatorio en un período de dos años de seguimiento.

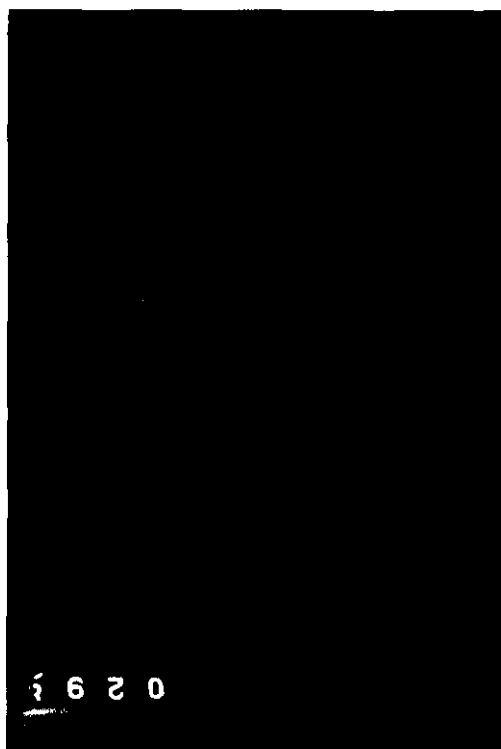
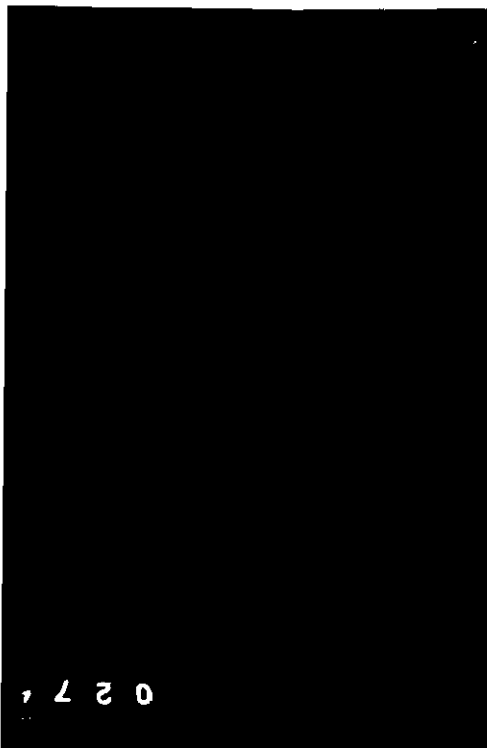


FIGURA 1

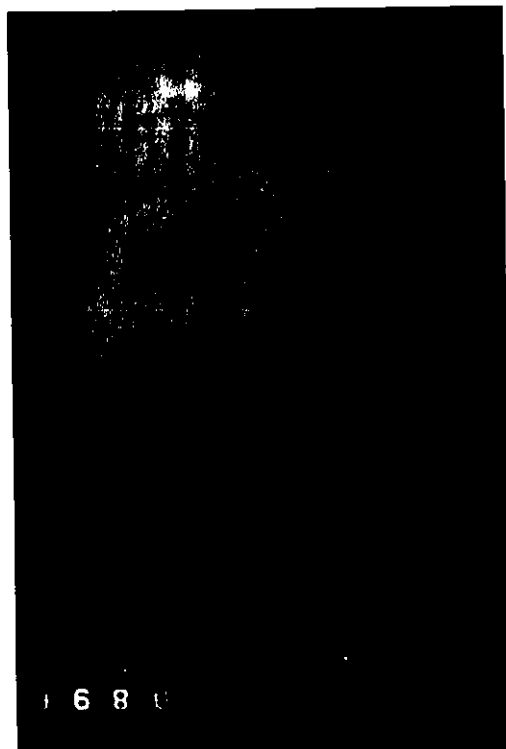
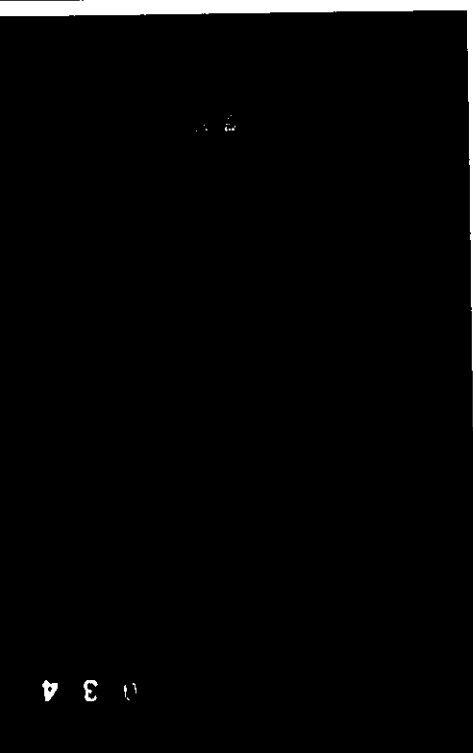
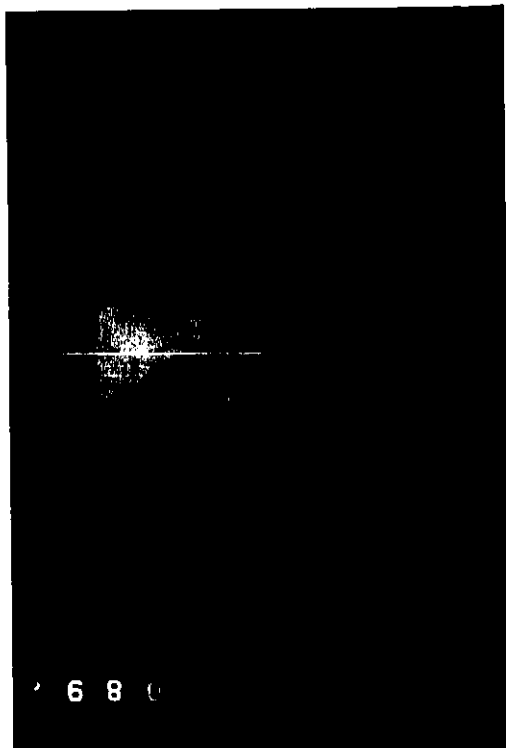


FIGURA 2

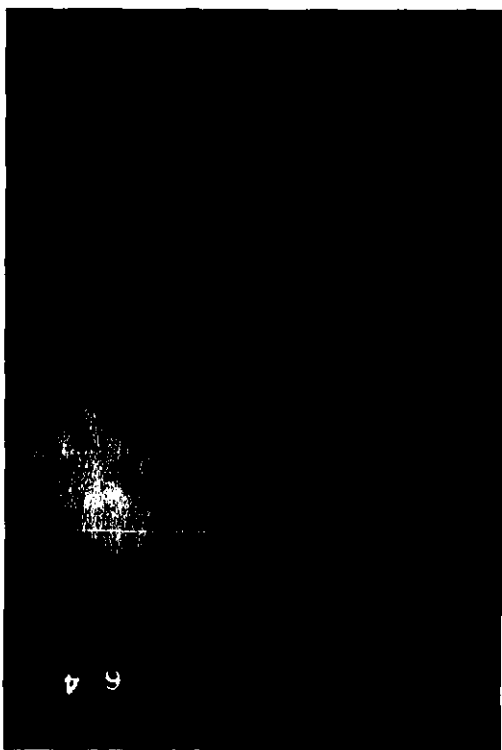
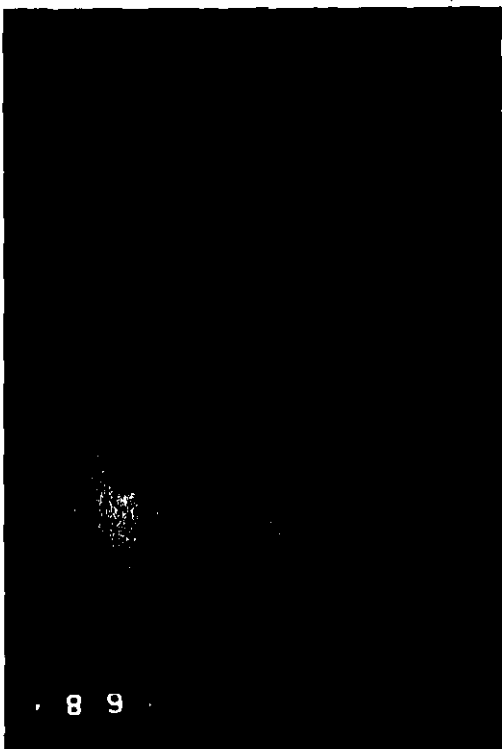
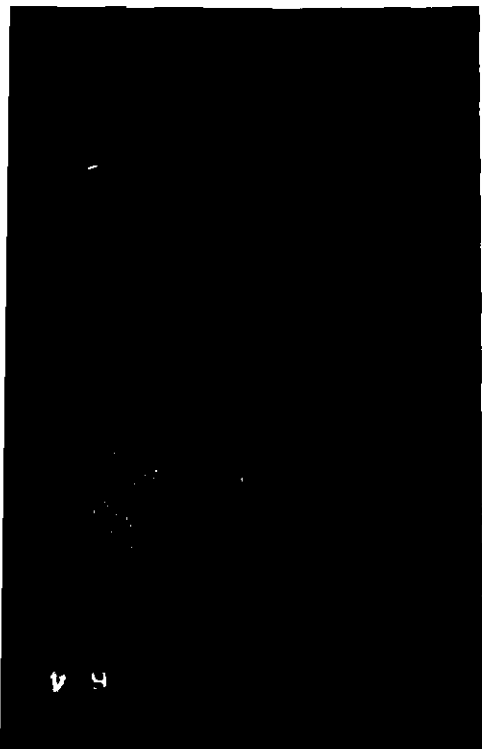
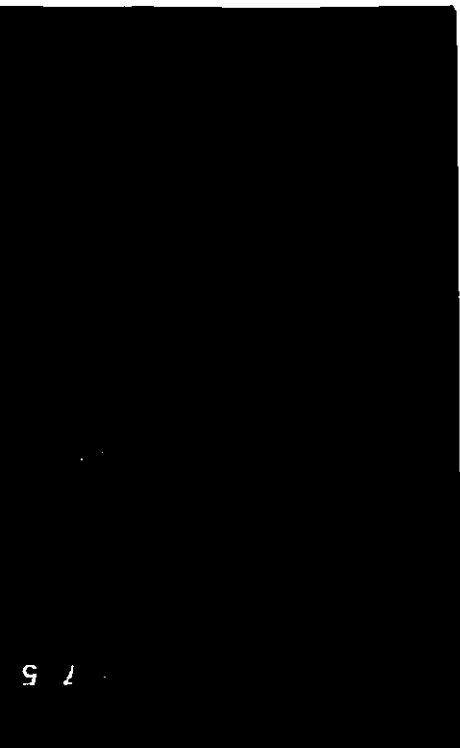
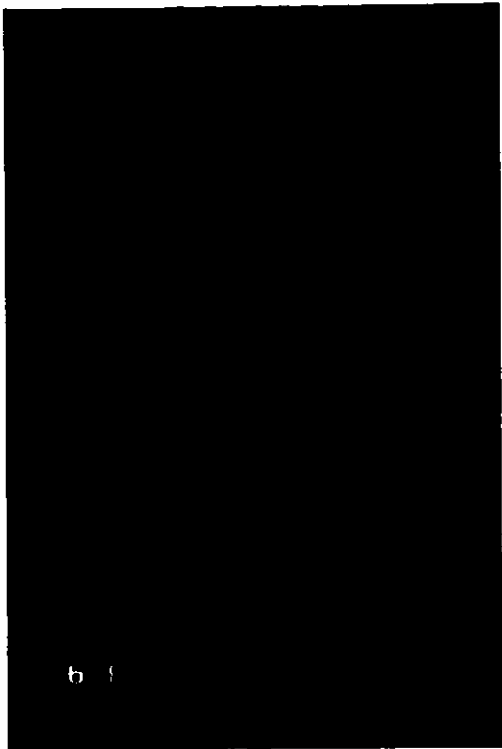


FIGURA 3



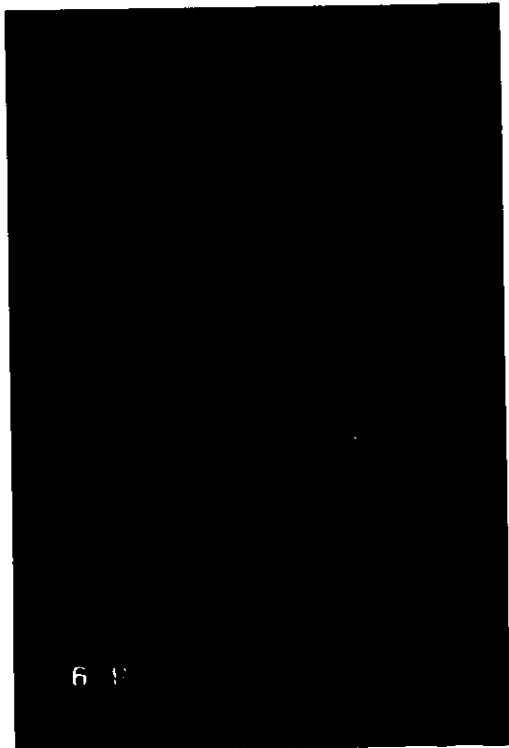
75



69



74



68

CASO 2. Paciente femenino de 58 años de edad sin antecedentes sistémicos de importancia. Inicia con disminución de AV en ojo derecho, dos semanas antes de acudir a consulta. A la exploración oftalmológica presenta AV de 20/60 en OD y 20/20 en OI. En exámen de fondo de ojo presenta OD: papila rodeada de extensa zona de atrofia coriorretiniana y de epitelio pigmentario, de predominio nasal inferior y que se extiende hacia el área macular, involucrándola con zonas de atrofia epitelial únicamente, lo cual altera la estructura macular de manera importante. OI: papila de características normales con angioesclerosis importante. Extensa área de atrofia epitelial y coriocapilar que involucra todo el sector nasal y buena parte del temporal respetando una pequeña área entre las arcadas, en la cual hay atrofia epitelial, pero no coroidea. El área macular con zonas de atrofia epitelial e hipertrofia reactiva con su estructura alterada totalmente. En estudio fluorangiográfico OD: fase arterial con adecuada perfusión, en fases arteriovenosas iniciales e intermedias hay hiperfluorescencia por efecto ventana, que permite ver los vasos coroideos, tanto en sector nasal como peripapilar y en sector temporal. En fases de recirculación llama la atención hiperfluorescencia en sector temporal que involucra el área foveal, sin identificarse membrana coroidea neovascular, comportándose como fuga de los vasos coroideos lesionados. OI: fases arteriovenosas intermedias y finales presentan hiperfluorescencia en el área peripapilar, de mayor atrofia coroidea, la cual se incrementa al aumentar el tiempo de circulación y en tránsitos de recirculación, hay tinción tisular importante en área peripapilar y temporal lejos de la mácula.

Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso que hubo que discontinuar debido a intolerancia por parte de la paciente. Se inició tratamiento con metotrexate 12.5 mg/semana, presentando a las dos semanas mejoría en la agudeza visual. Se continuó el tratamiento por seis meses a la misma dosis, actualmente la paciente se encuentra asintomática.

PARAMETROS DE TRATAMIENTO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN. Se consideraron a los pacientes como candidatos al uso de metotrexate ya que la agudeza visual de uno de los ojos era menor de 20/200 (caso 1) y el otro paciente presentó intolerancia al uso de esteroides (caso 2). Los pacientes no presentaban otras causas de inflamación coroidea, ni alteraciones hepáticas, renales de malignidad o con descontrol de hipertensión arterial. Se les informó a los pacientes de la poca experiencia en el uso de éste medicamento para el tratamiento de ésta enfermedad.

SEGUIMIENTO. Se evaluaron los pacientes periódicamente para detectar síntomas y signos de toxicidad. Los exámenes de laboratorio realizados para detectar toxicidad incluyeron biometría hemática completa, química sanguínea y determinación de transaminasa hepática antes del inicio del tratamiento y posteriormente cada cuatro semanas.

RÉGIMEN DE TRATAMIENTO

Caso 1

Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso por día durante dos semanas. metotrexate a 12.5 mg por semana en dosis única. A la tercera semana se disminuyó la dosis de prednisona hasta 5 mg por día y se continuó con la misma dosis de metotrexate. Las lesiones han permanecido inactivas durante 12 meses.

Caso 2

Se inicia tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg por día. A los tres días la paciente reporta intolerancia al medicamento, por lo cual se discontinúa gradualmente. Se inicia metotrexate a dosis de 12.5 mg/kg por semana. Se reduce la actividad inflamatoria de las lesiones y éstas permanecen sin cambios durante 12 meses de seguimiento.

RESULTADOS

Ambos pacientes presentaron hallazgos clínicos y fluorangiográficos de coroiditis serpentina. No presentaban evidencia de inflamación en otra estructura del ojo en el momento de actividad de las lesiones coroideas. Uno de los pacientes presentaba membrana neovascular intratable a nivel del área macular al inicio del tratamiento con metotrexato. Estos hallazgos previamente descritos en asociación con ésta enfermedad.

Las lesiones se estabilizaron en un plazo de dos semanas después del inicio del tratamiento. Ninguno de los pacientes ha presentado efectos colaterales serios asociados al tratamiento.

DISCUSIÓN

Hooper y Kaplan han observado una rápida remisión en la actividad de la enfermedad en cinco pacientes, utilizando una combinación de azatioprina, ciclosporina y prednisona. La remisión se ha mantenido por períodos de hasta 18 meses. Debido a los efectos sinérgicos de esta combinación, las dosis pueden ser rápidamente reducidas a niveles de mantenimiento sin reactivación, además de ser bien toleradas.⁽²²⁾

El metotrexate parece ser una alternativa razonable a los agentes citotóxicos tales como la ciclosporina, ciclofosfamida y azatioprina, que se encuentran relacionados con nefrotoxicidad y neoplasias. El metotrexate a dosis bajas no ha producido estos efectos colaterales. Ciertos estudios han sugerido que el metotrexate actúa más como un agente antiinflamatorio y menos como inmunosupresor. Quizá la actividad inmunosupresora más débil del metotrexate explica porque es menos efectivo en el tratamiento de las uveítis-vitreítis y en las vasculítis retinianas comparado con las esclerítis y miosítis orbitarias.⁽²³⁾

El uso del metotrexate en el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares se ha reportado de manera ocasional. Foster reportó el uso de metotrexate (25 a 50 mg/kg/semana) para el tratamiento de úlcera de Mooren en dos pacientes. Se detuvo la ulceración de un injerto lamelar corneal en el primer paciente y disminución en la progresión de la ulceración corneal en el segundo paciente a las tres semanas de inicio del tratamiento con metotrexate.⁽²⁴⁾

También Hoang-Xuan y cols. reportaron dos casos en los cuales el metotrexate no detuvo la esclerítis necrotizante asociada con policondritis recurrente.⁽²⁵⁾ Shah y cols. trataron 22 pacientes con

enfermedades inflamatorias oculares, de los cuales, 16 mostraron reducción de la inflamación y cinco presentaron remisión de la enfermedad.⁽²⁶⁾ Esta diferencia en el éxito del tratamiento puede reflejar diferentes mecanismos patogénicos de estas enfermedades. El metotrexate ha sido efectivo en el tratamiento de varias formas de artritis y miositis inflamatoria.⁽²³⁾ En contraste, el metotrexate no ha tenido lugar en el tratamiento de vasculitis tales como poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener o angeítis por hipersensibilidad.⁽²³⁾ Ciertos estudios han sugerido que el metotrexate actúa como agente antiinflamatorio y menos como inmunosupresor. A dosis baja disminuye los componentes inflamatorios de la fase aguda pero no actúa sobre elementos celulares.^(27,28) Quizá la menor actividad inmunosupresora del metotrexate explica el porque, éste es menos efectivo en el tratamiento de las uveítis-vitreítis crónicas y en las vasculitis retinianas en comparación con las escleritis y miositis orbitarias.

La desventaja del tratamiento con metotrexate a dosis bajas comparado con metotrexate a dosis altas y otros agentes citotóxicos puede ser el transcurso de tiempo entre la implementación del tratamiento y la respuesta al mismo.⁽²³⁾ Los efectos adversos inmediatos más comunes del metotrexate a dosis bajas incluyen náusea, malestar general, alopecia y úlceras bucales. Estos efectos son generalmente leves y remiten rápidamente con la modificación de la dosis. Se deberán realizar estudios de laboratorio pre y post-tratamiento, los cuales incluyen biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función renal y hepática, que deberán repetirse cada 4 a 6 semanas durante los primeros dos a cuatro meses. Las alteraciones renales y hepáticas son una contraindicación relativa para el uso de metotrexate. Los AINE y los diuréticos en dosis altas pueden disminuir la excreción renal de metotrexate y aumentar su toxicidad.⁽²⁹⁾

La concepción deberá evitarse tanto por hombres como por mujeres hasta 4 a 6 meses después de la última dosis. En caso de presentarse el embarazo durante el tratamiento con metotrexate, la salud del feto deberá monitorizarse con amniocentésis y ultrasonido, o deberá pensarse en la terminación del embarazo.⁽³⁰⁾ El metotrexate administrado en dosis bajas parece ser un medicamento útil en las enfermedades inflamatorias oculares esteroide-resistentes y esteroide-tolerantes. También puede ser útil como medicamento asociado con esteroides. Manejado de manera apropiada el metotrexate en dosis bajas es generalmente bien tolerado.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **Nussenblatt RB, Palestine AG.** Uveítis: Fundamentals and Clinical Practice. Chicago: Year Book Medical, 1989.
2. **Richardson RR, Cooper IS, Smith JL.** Serpiginous choroiditis and unilateral extrapyramidal dystonia. *Ann Ophthalmol* 1981; 13:15-19.
3. **Weiss H, Annesley WH Jr, Shields JA.** The clinical course of serpiginous choroidopathy. *Am J Ophthalmol* 1979; 87: 133-42.
4. **Yamamoto R, Nakagawa Y, Haruta Y, et al:**Reconsideration of geographic choroiditis. *Folia Ophthalmol Jpn* 1985;56:1456-1461.
5. **Mansour JM, Jampol LM, Packo KH, et al.** Macular sepiginous choroiditis. *Retina* 1988;8:125-131.
6. **Laatikainen L, Erkkilä H.** Serpiginous choroiditis. *Br J Ophthalmol* 1974;58:777-83.
7. **Schatz H, Maumenee AE, Patz A.** Geographic helicoid peripapillary choroidopathy: clinical presentation and fluorescein angiographic findings. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974; 78:OP747-61.

8. **Wu JS, Lewis H, Fine SL, et al.** Clinicopathologic findings in a patient with serpiginous choroiditis and treated choroidal neovascularization.
9. **Gass JDM.** Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment, 3rd ed. Vol. 1. St. Louis: CV Mosby. 1987; 136-44.
10. **Blumenkranz MS, Gass JDM, Clarkson JG.** Atypical serpiginous choroiditis. Arch Ophthalmol 1982;100: 1773-1775.
11. **Masi RJ, O'Connor GR, Kimura SJ.** Anterior uveitis in geographic or serpiginous choroiditis. Am J Ophthalmol 1978:228-232.
12. **Hamilton AM, Bird AC.** Geographical choroidopathy. Br J Ophthalmol 1974, 58:784-97.
13. **Erkkila H, Laatikainen L, Jokinen E.** Immunological studies on serpiginous choroiditis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1982; 219:131-4.
14. **Laatikainen L, Erkkilä H.** A follow-up study on serpiginous choroiditis. Acta Ophthalmol 1981;59:707-18.
15. **Andrasch RH, Pirofsky B, Burns RP.** Immunosuppressive therapy for severe chronic uveitis. Arch Ophthalmol 1978; 96:247-51.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

16. **BenEzra D, Nussenblatt RB, Timonen P.** Optimal use of Sandimmun in Endogenous Uveitis. New York: Springer-Verlag. 1988; 1-22.
17. **Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC.** Cyclosporine A therapy in the treatment of intraocular inflammatory disease resistant to systemic corticosteroids and cytotoxic agents. *Am J Ophthalmol* 1983; 96:275-82.
18. **Laatikainen L, Tarkkanen A.** Failure of cyclosporine A in serpiginous choroiditis. *J Ocul Ther Surg* 1984;3:280-3.
19. **Krogh CME, Gillis MC, Blais D, et al.** Compendium of Pharmaceuticals and Specialties, 24th ed. Toronto: Southam Murray, 1989.
20. **Katz P.** Immunosuppressant therapy. *Adv Intern Med* 1984;29:167-92.
21. **Wilder RL.** Treatment of the patient with rheumatoid arthritis refractory to standard therapy. *JAMA* 1988; 259:2446-9.
22. **Hooper PL, Kaplan HJ.** Triple agent immunosuppression in serpiginous choroiditis.
23. **Wilke WS, Biro JA, Segal AM.** Methotrexate in the treatment of arthritis and connective tissue diseases. *Cleve Clin J Med* 1987;54:327- 38.

24. **Foster CS.** Immunosuppressive therapy for external ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 1980;87:140-50.
25. **Hoang-Xuang T, Foster S, Rice BA.** Scleritis in relapsing polychondritis: response to therapy. *Ophthalmology* 1990; 97:982-8.
26. **Shah SS, Careen YL, et al.** Low dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 1992; 99: 1419-1423.
27. **Andersen EA, West SG, O'Dell JR, et al.** Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1985;103:489-96.
28. **Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA et al.** Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985;312:818-22.
29. **Wilke WS, Krall PL, Scheetz RJ, et al.** Methotrexate for systemic lupus erythematosus: a retrospective analysis of 17 unselected cases. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:581-7.
30. **Kozłowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, et al.** Outcome of first-trimester exposure to low dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990;88:589-92.