

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FUNDACIÓN HOSPITAL “NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ” I.A.P.
DEPARTAMENTO DE UVEA Y ENFERMEDADES
INFLAMATORIAS

EFICACIA DE TRATAMIENTO CON METOTREXATE EN PACIENTES CON ESCLERITIS

T E S I S D E P O S G R A D O

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

CIRUJANO OFTÁLMOLOGO

P R E S E N T A

DRA. CAROLINA ROJAS CRUZ

ASESORES: DR. ELLERY M. LÓPEZ STAR
 DR. FRANCISCO MARTÍNEZ CASTRO
 DRA. M. TERESA VÁLDEZ GONZÁLEZ

MEXICO, D.F.

ENERO DE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA
SEÑORA DE LA LUZ I.A.P.**

**DEPARTAMENTO DE UVEA Y ENFERMEDADES
INFLAMATORIAS**

TESIS DE POSGRADO

EFICACIA DE TRATAMIENTO CON METOTREXATE
EN PACIENTES CON ESCLERITIS

AUTOR:

DRA. CAROLINA ROJAS CRUZ *

ASESORES:

DR. ELLERY M. LÓPEZ STAR **

DR. FRANCISCO MARTÍNEZ CASTRO **

DRA. M. TERESA VALDEZ GONZÁLEZ **

* Médico residente de tercer año FHNSL

** Médicos adscritos al servicio del Departamento de Uvea y enfermedades inflamatorias FHNSL

DEDICATORIAS

A DIOS

Por darme la fortaleza para poder finalizar una meta más a pesar de las dificultades en el camino.

A MI ESPOSO

Por su amor y gran apoyo incondicional en los momentos más difíciles de este camino andado.

A AMIGA Y MAESTRA DRA. GLORIA ALICIA CAMPOMANES

Por creer en mí, brindándome confianza, apoyo y orientación durante las grandes tempestades.

A MIS MAESTROS Y COMPAÑEROS

Por marcar la ruta de un camino ya andado y compartir sus conocimientos.

A MIS HERMANOS

Ricardo, Raúl y Belem, por ser algo trascendental en mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Mi más infinito agradecimiento a la persona que hizo posible mi realización de esta trayectoria Dra. Gloria Alicia Campomanes Eguiarte quién me guío y me dio fortaleza, por su apoyo incondicional, cariño demostrado y por ser un ejemplo a seguir . GRACIAS

A la Dra. Lulú Quintana Pali por brindarme la oportunidad de conocer un pequeño pero gran mundo inimaginable a mis ideas de investigación.

A mis asesores

Dr. Ellery M. López Star , por su apoyo en el momento menos esperado, por su enseñanza, paciencia y guía para la realización de este trabajo.

Dr. Francisco Martínez Castro por su ayuda y disposición para realizar este trabajo.

A la Dra. M. Teresa Valdez González por su apoyo al final de mi trayecto.

A la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz por darme la oportunidad de realizar este posgrado.

CONTENIDO

Índice general

Abreviaturas

Índice de figuras

Resumen

Abstract

I	INTRODUCCIÓN	8
1.	Definición	8
2.	Clasificación	8
3.	Características de la enfermedad	9
4.	Etiopatogenia	10
5.	Tratamiento	11
6.	Metotrexate	12
II	JUSTIFICACIÓN	15
III	HIPÓTESIS	16
IV	OBJETIVO GENERAL	17
V	PACIENTES Y MÉTODO	18
VI	RESULTADOS	22
	Reporte de casos	27
VII	DISCUSIÓN	36
VIII	CONCLUSIONES	42
IX	BIBLIOGRAFÍA	43

ABREVIATURAS

AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
AIES	Antiinflamatorios esteroideos
INMS	Inmunosupresores
MTX	Metotrexate
7- OH MTX	7 hidroximetotrexato
DHFR	Deshidrolatoreductasa
PIO	Presión intraocular
CV	Capacidad visual

ÍNDICE DE FIGURAS

ETIOPATOGENIA	10
TABLA I. Características de cada paciente	23
TABLA II. Eficacia de tratamiento con MTX	26
Fig 1. Caso 3. Escleritis Necrotizante	30
Fig 2. Caso 3. (a) Escleritis no necrotizante	30
Fig 2. caso 3. (b) Escleritis necrotizante	30
Fig 3. Caso 3. Escleritis necrotizante	31
Fig 4. Caso 5. Escleritis No necrotizante	34
Fig 5. Caso 5. Escleritis no necrotizante	34
Fig 6. Caso 10. Escleritis difusa	35

I. INTRODUCCIÓN

1. Definición

La escleritis es una enfermedad inflamatoria grave de las estructuras oculares externas, caracterizada por un edema y una infiltración celular de epiesclera y de esclera ¹. Esta enfermedad puede ser una manifestación inicial o sólo presentarse como parte de enfermedades potencialmente graves. El diagnóstico correcto y rápido además de una terapia sistémica apropiada constituyen un paso primordial para detener la progresión ocular y el proceso sistémico al que se encuentre asociado, previniendo con ello la destrucción del globo ocular y una sobrevida prolongada.

2. Clasificación

Desde 1893, en que se proponían las primeras clasificaciones, no existía una división clara entre epiescleritis y escleritis debido a una mezcla de observaciones clínicas; sin embargo, es hasta 1974 en que Watson y Hayreh ² proponen la clasificación de escleritis que sigue siendo vigente en la actualidad. Esta clasificación se fundamenta en la observación, agrupando en una categoría particular a un grupo de pacientes desde la primera examinación; dividiéndose en dos grandes grupos: anterior y posterior. La escleritis anterior a su vez puede ser difusa, nodular, necrotizante con inflamación y necrotizante sin

inflamación también denominada escleromalacia perforans. La forma clínica más común es la escleritis difusa y nodular, siendo la más benigna la difusa. La escleritis necrotizante con ó sin inflamación es mucho menos frecuente y más frecuentemente asociada con alguna enfermedad sistémica autoinmunitaria ^{2,8}. La escleritis posterior se presenta como una forma heterogénea en la población.

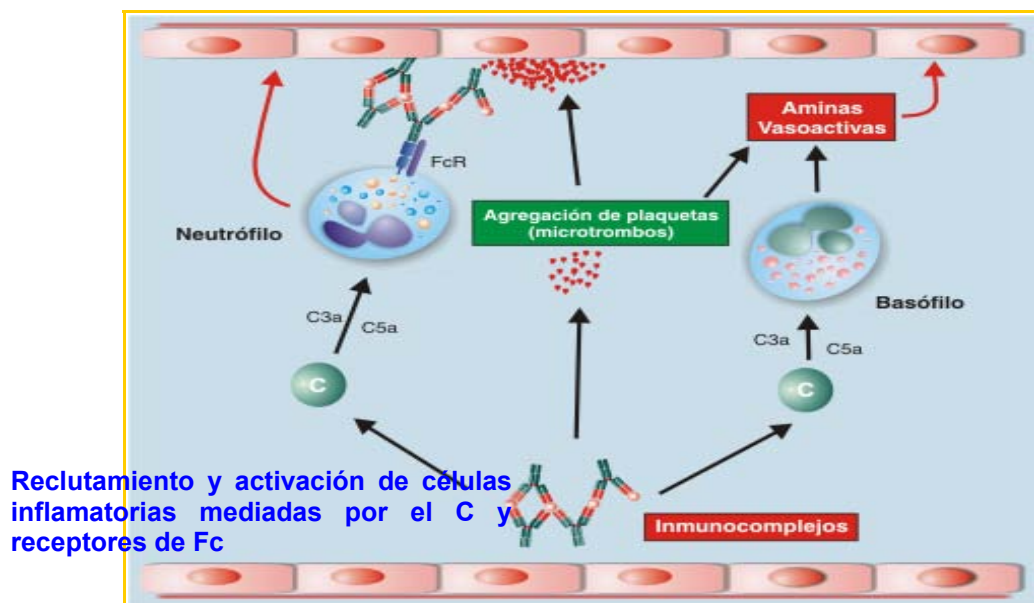
3. Características de la enfermedad

La descripción de cada grupo de escleritis basado en los datos clínicos y sistémicos es variable de acuerdo a la presentación clínica. Si se trata de la variedad denominada necrotizante, considerada como una de las más graves, puede cursar con dolor de gran intensidad, pérdida de la agudeza visual, y en algunos casos destrucción del ojo. Sin tratamiento, el proceso inflamatorio puede ser progresivamente destructivo y extenderse hacia los tejidos adyacentes causando alteraciones oculares entre las cuales podemos destacar la uveítis (1) o queratitis ulcerativa periférica (2); ambas capaces de causar una pérdida de la agudeza visual. Además, la escleritis frecuentemente puede asociarse con enfermedades vasculíticas sistémicas potencialmente letales tales como la artritis reumatoide, la granulomatosis de Wegener, la policondritis recidivante, la poliarteritis, por mencionar algunas ³⁻⁵.

4. Etiopatogenia

La respuesta inmunopatológica de escleritis comprende anomalías en la vasculatura; trombosis de vasos, necrosis fibrinoide e infiltración inflamatoria de las paredes de los vasos .

Los reportes previos de Sainz de la Maza y cols. ⁷ sugieren la presencia de depósito de inmunocomplejos, infiltración de neutrófilos y necrosis fibrinoide de la pared de los vasos, estableciéndose la relación de una vasculitis mediada por inmunocomplejos, con lo cual se relaciona a una respuesta inmunológica de hipersensibilidad de tipo III. La reacción inmunológica se mantiene entonces en fase de cronicidad que le confiere características similares a una hipersensibilidad de tipo IV. Estas respuestas autoinmunitarias son generalmente acompañadas de alguna enfermedad de tipo sistémica que involucra alteraciones en la pared de los vasos de pequeño, mediano y gran calibre, lo que dificulta aún más la respuesta al tratamiento.



5. Tratamiento

La asociación de escleritis con enfermedades de origen autoinmunitario en un mayor porcentaje (48%)⁸ le confiere una gravedad que debe ser minimizada; aunque no existe un estudio clínico del todo eficaz para su tratamiento, existen diversos estudios que han evaluado el tratamiento de la escleritis asociada con vasculitis sistémica necrotizante que puede proporcionar una guía para una respuesta y control oftálmico. Los antiinflamatorios no esteroideos sistémicos (AINES) pueden ser eficaces para el control de una escleritis anterior o difusa, y si no existe una respuesta a estos medicamentos se implementa entonces una terapia con antiinflamatorios esteroideos (AIES) en el piso de la órbita ⁹⁻¹¹. Sin embargo, en escleritis más severas, pueden ser requeridos los agentes corticosteroides e inmunosupresores (INMS) vía oral o sistémica ¹², y si esta escleritis sea nodular, difusa o necrotizante se encuentra asociada con alguna enfermedad vasculítica necrotizante sistémica, requiere de un control más eficaz con inmunosupresión, ya que existe una mortalidad alta en en este tipo de pacientes sin tratamiento según los reportes realizados por Foster y cols. ¹³.

En la terapéutica empleada, los AIES son los más eficaces para controlar la inflamación en una fase aguda, pero cuando son empleados por períodos prolongados de tiempo ocasionan en la totalidad de los pacientes efectos secundarios indeseables por que deben abandonar el tratamiento, aunado a ello, existe falta de respuesta al tratamiento. Ante esta búsqueda de tratar de limitar el daño se recurre a la

supresión de la respuesta inmune con esteroides asociados o no a fármacos INMS como la ciclosporina A, azatioprina, metotrexate o ciclofosfamida constituyendo el tratamiento clásico, sin embargo en algunos casos los pacientes son refractarios a los tratamientos convencionales. A menudo es necesario añadir esteroides sistémicos a dosis altas (1 mg/kg/día) durante aproximadamente tres o cuatro semanas (tiempo que tarda el inmunosupresor en hacer efecto) e ir disminuyendo progresivamente hasta llegar a dosis de mantenimiento (hasta 10 mg/día) o incluso suspenderlos. El empleo de tal inmunomodulación como un tratamiento eficaz tiene como objetivo fundamental el preservar la función visual, y casi siempre, esta meta sólo se consigue a costa de eliminar completamente la inflamación. Ya que estos fármacos son potencialmente muy tóxicos, es necesario evaluar la relación riesgo/beneficio, por lo que la monitorización del paciente se debe realizar de manera estrecha.

6. Metotrexate

Existen diversos INMS que se han propuesto para la inmunomodulación ante la enfermedad de escleritis como una elección primaria, tales como micofenolato de mofetil, ciclosporina A, azatioprina ó ciclofosfamida, en los cuales existe una inmunosupresión más rápida, sin embargo los efectos secundarios constituyen una barrera en su uso. El metotrexate es un INMS poco utilizado y reportado como primer línea de esta patología debido a su acción de supresión más tardía, sin embargo los efectos secundarios reportados con una terapia a dosis respuesta y a largo plazo son menores ^{14,15, 24} .

El metotrexate (MTX) desarrollado inicialmente como fármaco antineoplásico, puede ser usado por vía oral, intravenosa, subcutánea o intramuscular, se une a las proteínas plasmáticas en un 30 a 54%, logrando su mayor concentración en las células hepáticas y en el epitelio intestinal. Su mecanismo preciso no es bien conocido, pero su efectividad es atribuida a el resultado de múltiples acciones: después de su absorción, una parte se convierte en 7-hidroxi-metotrexato (7-OH MTX); éste junto con el MTX se convierte dentro de las células en poliglutamatos que inhiben las reacciones celulares dependientes de folatos; inhibe la deshidrofolatoreductasa (DHFR) que reduce el ácido fólico a folatos; depletando así los folatos necesario para la síntesis de DNA y RNA, lo que inhibe la proliferación celular; puede reducir la síntesis de poliamidas, produciendo efectos antiproliferativos e inmunomoduladores; a dosis bajas predominan los efectos antiinflamatorios sobre los inmunosupresores, actúa sobre linfocitos T, inhibe la proliferación de fibroblastos y la angiogénesis. Inhibe la función pero no la producción de la IL-1, disminuye los niveles de IL-6 e IL-8, por mencionar algunas de sus acciones.

Entre sus efectos secundarios son más frecuente en los seis primeros meses, pero pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento. La mayoría son reversibles y moderados, entre los mayor frecuencia son diarrea, úlceras orales, las cuales mejoran con ácido fólico, rara veces causa daño hepático significativo (fibrosis o cirrosis)^{12,14-16}. Existe una gran gama de 20 principios activos, pero la complejidad de su manejo y los efectos secundarios obligan a que sean

utilizados de manera moderada, considerando siempre sus indicaciones y contraindicaciones, así como dedicación suficiente como para poder realizar un estrecho seguimiento del paciente, y con la cualificación suficiente como para detectar los efectos adversos que puedan generarse.

Existen reportes en su mayoría de Foster y cols.^{9,12} sobre pacientes tratados con diversos INMS con una respuesta favorable ante la inflamación; sin embargo el uso de MTX como INMS para escleritis como un medicamento de elección ha sido poco citado¹⁷, por lo tanto, existe la necesidad de emplear una terapia como primera elección que sea más segura e igual de eficaz, que nos permita una inmunosupresión; como parte de un tratamiento que no sólo se verá reflejado en el grado de inflamación de la escleritis, sino que repercutirá a largo plazo en un costo/beneficio para el paciente.

II. JUSTIFICACIÓN

La escleritis constituye una patología ocular que por su asociación con enfermedades sistémicas de tipo autoinmunitarias en un mayor porcentaje (48%) constituye un reto en su tratamiento.

Los tratamientos usados varían dependiendo de la fase aguda ó crónica; en esta última se requiere de un fármaco capaz de suprimir la respuesta del sistema inmunológico, sin causar efectos secundarios que puedan ser irreversibles o hagan inefectivo el tratamiento por su abandono.

Ante esta situación, es necesario emplear un fármaco que según los ensayos clínicos realizados, o en su ausencia, a partir de datos bibliográficos contrastados, haya demostrado la máxima eficacia, con pocos efectos adversos y que permita al paciente un mayor apego por su accesibilidad.

III. HIPÓTESIS

Sí el metotrexate es un inmunosupresor con menores efectos adversos sistémicos reportados, entonces podría ser considerado como fármaco eficaz de primer elección en el tratamiento de pacientes con escleritis ocular.

IV. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia de metotrexate como inmunosupresor en el tratamiento de escleritis ocular como terapia de primera elección.

V. PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó una captación de pacientes a través de la consulta externa del Hospital Oftalmológico “Nuestra señora de la Luz”, referidos al servicio de Úvea y Enfermedades Inflammatorias, los cuales fueron evaluados por médicos adscritos al departamento para confirmar el diagnóstico clínico de Escleritis ocular durante el periodo comprendido de Febrero del 2004 a Octubre de 2005.

En los criterios de Inclusión se incluyó a todos los pacientes de manera aleatoria que contarán o no con algún tratamiento pre-establecido, que aceptaran participar en el estudio bajo un control estrecho oftálmico y sistémico a través de estudios de laboratorio y gabinete cada seis semanas, y que cumplieran con la dosis de MTX por un periodo mínimo de seis semanas en forma continua. Se excluyeron a los pacientes que presentarán alguna contraindicación para el uso de MTX o que presentaran algún efecto secundario que indicará abandonar el tratamiento.

A todos los pacientes a su ingreso se les realizó historia clínica y oftalmológica, con exploración ocular completa.

La valoración de eficacia de MTX se efectuó evaluando la mejoría de los signos clínicos y la inflamación de 0 a 4++++:

0 Sin datos de inflamación

1+ Inflamación epiescleral

2++ Inflamación sin presencia de edema

3+++ Inflamación/edema, con leve congestión vascular

4++++ Inflamación/edema y congestión vascular importante

La escleritis se clasificó de acuerdo a una revisión oftalmológica completa y con fotografía panorámica del ojo afectado de acuerdo con la clasificación descrita por Watson y Hayreh ². Sin embargo, si algún paciente presentaba una escleritis nodular o difusa que tuviera un curso de diferentes características durante su evolución, se clasificaba de acuerdo a esta última condición ^{1,6-7}. Se inició tratamiento durante la fase aguda con anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) vía oral, el más usado fue indometacina a dosis de 25 mg tres veces al día. De los anti-inflamatorios esteroideos (AIES) empleados, el más usado fue prednisona a dosis de 1mg/Kg/día y en forma tópica acetato de prednisolona. Una vez disminuida la fase aguda y de acuerdo a la severidad de la escleritis fue necesario combinar el MTX con AIES tópico y/o sistémico a dosis-respuesta/semana en una sola toma, sin exceder la dosis de 25 mg/semana. Se valoró su eficacia a largo plazo. Todos los pacientes contaban con lubricantes de manera continua del

tipo de hipromelosa al 0.5%. En caso de presentar presión intraocular alta (PIO) debido a la inflamación en cámara anterior o secundaria a uso de esteroides tópicos fue controlada con un agente bloqueador beta-adrenérgico no selectivo de receptores beta1 y beta2 (timolol), y/o un agonista alfa-2 y/o análogo de las prostaglandinas. Los medicamentos hipotensores se ajustaron de acuerdo a la dosis/respuesta en el control de la PIO y en la respuesta inflamatoria del tipo de escleritis.

Los datos de los pacientes tales como el sexo, la bilateralidad de la escleritis, el antecedente de tratamiento inicial, tratamiento final, la aplicación de medicamento transeptal, la capacidad visual (CV) inicial y final, tensión intraocular inicial y final se consideraron como variables.

Se consideraron los parámetros preestablecidos por Foster y cols.²⁴ como complicaciones oculares presentes en la presentación y/o durante la evolución de la escleritis: (1) disminución de visión, definida como una disminución de la agudeza visual igual o mayor a 2 líneas de Snellen al final del seguimiento o una agudeza visual de 20/80 o peor durante la primera visita (peor de los 2 ojos); (2) uveítis anterior, detectada en algún momento durante el curso de la escleritis; (3) queratitis ulcerativa periférica, definida como la infiltración estromal corneal con defecto epitelial adyacente al área de inflamación escleral que puede progresar circunferencial y centralmente; (4) la presencia de glaucoma secundario a la inflamación y/o aplicación de esteroides; (5) catarata, definida como la opacidad de cristalino; (6) presencia de

sinequias posteriores debido a la respuesta inflamatoria; (7) perforación como consecuencia de un adelgazamiento escleral.

Se analizó la presencia de alguna enfermedad sistémica asociada al diagnóstico como resultado de la examinación ocular y general exhaustiva, estudios de laboratorio u otros estudios complementarios; y se vigiló la evolución en forma multidisciplinaria en los pacientes que fuera necesario.

Los datos de cada paciente se incluyeron en un estudio de tipo prospectivo, longitudinal, descriptivo y experimental de una serie de casos.

VI. RESULTADOS

El diagnóstico inicial de escleritis se realizó en un total de 23 pacientes (25 ojos), de los cuales sólo se incluyeron a 11 pacientes (13 ojos) que mantuvieran el tratamiento por un periodo mínimo de 6 meses con el inmunosupresor en forma continua. El sexo que predominó fue el femenino con ocho pacientes y tres masculinos. El rango de edad varió de 11 a 68 años. La presentación de la escleritis fue unilateral en nueve pacientes y dos casos bilaterales de tipo necrotizante. En la siguiente tabla se muestran las características más importantes de cada paciente (Tabla I).

Tabla I. Características de cada paciente

Paciente No.	Edad	Sexo	Bilateralidad	Diagnóstico Tipo Escleritis	Tratamiento previo a MTX*	Tratamiento final	Enfermedad sistémica	Complicación ocular
1	12	F	OD	Escleritis nodular* AINES-S	DEXA-T, Ciclop-T	MTX,PRED-T	Acné rosácea	QUP, perforación, DV
2	11	M	OI	Nodular	PRED-S y T	MTX, PRED-S	Pseudotumor cerebri	DV
3	58	F	AO	No Necrotizante OD Necrotizante OI	AINE-S,PRED-T , Control TIO 3*	MTX , PRED-S Control TIO 3*	DM, AR Hipertiroidismo	UA, G, DV, C-AO
4	49	F	AO	Necrotizante	Asulfadiacina, PRED-S, MTX	Asulfadiacina MTX, LUBS	AR	UA, DV, C-AO
5	68	F	OI	E. necrotizante inicial Escleromalasia perf	PRED-S, PRED-T control TIO 4*	MTX, LUBS Control 1*	HAS, postoperada De Pterigión Idiopática	UA, G, DC, C, SP 360°,DV
6	50	F	OI	Difusa	PRED-T y AINE-S	LUB, MTX	Idiopática	UA, DV
7	53	F	OD	Difusa	PRED-T, AINE-S	MTX, PRED-T	AR	UA
8	54	F	OI	Difusa	AINES-S, PRED-T control TIO 3*	MTX, LUBS Aciclovir	Neuralgia del trigemino viral AR	UA, G, SP en MIX UA, SP, DV
9	53	F	OD	Difusa	PRED-T, AINE S y T	MTX y LUBS	AR	UA, SP, DV
10	35	M	OD	Difusa	PRED-T y AINE-S	MTX y LUBS	Idiopática	UA
11	46	F	OD	Difusa	PRED-T y AINE-S	MTX y LUBS	Idiopática	UA

F= femenino; OD = ojo derecho; OI = ojo izquierdo; AO = ambos ojos; DEXA-T = dexametasona tópica; ciclosporina tópica 1%; AINES-S antiinflamatorio no esteroideo sistémico; PRED-T = prednisolona tópica; Control TIO 3* = control de tensión intraocular con 3 medicamentos; MTX = metotrexate; PRED- S = prednisona sistémica; LUBS = lubricantes; DM = diabetes mellitus; AR = artritis reumatoide; HAS = hipertensión arterial sistémica; UA = uveítis anterior; QUP = queratitis ulcerativa periférica; G = glaucoma, DV = decremento en la visión, DC = descementocel, C = catarata, SP = sinequias posteriores

Al analizar los resultados de la clasificación de cada tipo de escleritis se encontró una paciente que inicio con diagnóstico de escleritis nodular, la cual se complicó con una queratitis ulcerativa periférica que se resolvió (caso 1); un paciente masculino de 10 años presentó una escleritis de tipo nodular acompañado de un pseudotumor cerebri, el cual a pesar de una biopsia escisional nuevamente mostró recidiva, lo que modificó la capacidad visual a percepción de luz en OD. Se clasificaron dos pacientes (3 ojos, casos 3 y 4) con escleritis necrotizante; una paciente con escleromalasia perforans (casos 5) y 6 pacientes con el diagnóstico de escleritis difusa (casos 6 a 11).

El tiempo de seguimiento de la enfermedad fue de 24 meses en 2 pacientes (caso 1 y 3); 20 meses en tres (caso 4,5 y 7); 17 meses en dos pacientes (caso 6 y 8); 12 meses un paciente (caso 9) y 10 meses en tres pacientes de escleritis difusa (casos 2, 10 y 11). El intervalo entre la fase aguda y el inicio del MTX fue mayor a las seis semanas meses en todos los casos reportados.

En cuanto a la asociación con enfermedades sistémica de los 11 pacientes, cuatro se asociaron con artritis reumatoide, un caso por acné rosacea, uno con pseudotumor cerebri, uno con neuralgia de trigémino viral y tres pacientes de origen idiopática (sin asociación sistémica), un paciente asociado al antecedente de cirugía de pterigión (caso 5). Todas los pacientes presentaron como complicación previa al diagnóstico de la escleritis y durante la evolución de esta: inicialmente una uveítis anterior no granulomatosa; se presentó un paciente con

queratitis ulcerativa periférica que complicó aún más el proceso inflamatorio tras llegar a la perforación requiriendo de un injerto tectónico (caso 1); el glaucoma secundario al proceso inflamatorio se detectó en 4 pacientes; una paciente presentó desprendimiento coroideo nasal inferior y engrosamiento de esclera posterior ecográficamente, el cual fue detectado a tiempo y solucionó requiriendo para ello la aplicación de esteroides transeptales en tres ocasiones a intervalos de 1 mes cada uno (caso 5); se encontró catarata como causa de la baja visual en tres pacientes; la disminución en la visión de forma importante se presentó en 4 pacientes de los cuales en el caso 2 y 8 se debió a complicaciones externas a las asociadas con escleritis (Tabla I).

Al realizar el análisis de eficacia del MTX, todos los pacientes tuvieron una inflamación graduada en 4+ en la fase aguda al iniciar su tratamiento. Cada paciente tuvo un periodo de medicación diferente. En todos los pacientes se observó mejoría de menor a mayor grado en su padecimiento de escleritis, tal como se muestra en la Tabla II.

Los pacientes con una evaluación de eficacia importante hasta un grado de inflamación en cero fueron los clasificados en escleritis de tipo difusa, en tanto que los pacientes con patología sistémica agregada mostraron una renuencia a una mejoría total, como lo son los pacientes asociados a artritis reumatoide.

Tabla II. Eficacia del tratamiento

Caso no.	Tipo de Escleritis	0	1+	2++	3+++	4++++
1	Nodular Necrotizante	**				*
2	Nodular		**			*
3	Necrotizante Bilateral	**				*
4	Necrotizante Bilateral			**		*
5	No Necrotizante	**				*
6	Difusa		**			*
7	Difusa	**				*
8	Difusa		**			*
9	Difusa	**				*
10	Difusa	**				*
11	Difusa	**				*

* Presentación inicial / ** Eficacia de tratamiento
 Grado de inflamación de la escleritis (0 a 4+).

A continuación se describe brevemente algunos de los casos más representativos en su evolución.

Caso 1

Paciente femenina de once años de edad, quien contaba con antecedente de acné rosácea tratada por Dermatólogo con 2 años de evolución. Acude por ojo rojo derecho de 2 meses de evolución, lagrimeo, dolor ocular y ardor. Había recibido tratamiento con dexametasona, neomicina, polimixina B y fenilefrina y lubricante tópico en gel y solución. A la exploración se encuentra una CV de 20/20 OD y 20/25 para OI; bajo biomicroscopía se observa hiperemia conjuntival, con inyección ciliar de predominio en región temporal y presencia de nódulo e infiltrados en área corneal y quemosis, Tyndall +++ y una PIO de 19 y 14 mmHg respectivamente. Se decidió clasificar como una escleritis nodular. Debido a la evolución tórpida con uso de dexametasona tópica por 3 meses, se inicia tratamiento con MTX a dosis de 2.5 mg/semana + fluorometolona y lubricantes en gel + ciclosporina tópica a 0.1%. Se mantuvo con vigilancia estrecha y evolución tórpida a pesar del tratamiento tópico y oral con AIES por siete meses. A los ocho meses de evolución presenta baja visual importante del OD, dolor y fotofobia. En la exploración se encontró una CV de 20/100; inyección ciliar de 360°, pupila con discoria, cámara anterior plana, con exposición uveal y perforación de 3 x 2.8 mm corneoescleral en MIX, PIO digital con hipotonía. Se clasificó como parte de una queratitis ulcerativa periférica, por lo que se realizó injerto

tectónico más colgajo. Durante el postoperatorio se dio tratamiento con ciprofloxacina, atro, acetato de prednisolona tres veces al día y parche ocular. Durante la evolución a un año su capacidad visual cambió a 20/40 de OD, injerto tectónico con buena integración y esclera cubierta, sin reacción inflamatoria en cámara anterior, PIO de 15 mmHg; se da tratamiento de prednisona a 1 mg/Kg/día y 7.5mg/semana de MTX. Actualmente, a dos años de evolución su CV es de 20/20 en OD y en tratamiento con la misma dosis de MTX, lubricante y aseo de cilios debido a una blefaritis renuente a tratamiento por el antecedente de patología de acné rosácea.

Caso 3

Paciente femenina de 58 años de edad, con antecedente de DM de 3 años de evolución, hipertiroidismo desde los 18 años de edad en tratamiento y osteoartrosis con 2 años de evolución, acude a consulta por cuadros de ojo rojo e hiperemia en OI de 3 años de evolución. A la exploración inicial se encontró CV de 20/25 en el OD y 20/30 en OI. El OI presentaba conjuntiva hiperémica, con presencia de tortuosidad vascular episcleral y presencia de depósitos corneales finos inferiores, no se encontró Tyndall en cámara anterior, la PIO inicial fue de 14 y 16 mmHg respectivamente para cada ojo controlada con inhibidor de la anhidrasa carbónica +análogo de prostaglandinas en OI. Se caracterizó de acuerdo a la clasificación como una escleritis nodular e inició tratamiento con indometacina. Se realizó valoración complementaria y se agregó MTX a 5 mg/semana. A los 3 meses del seguimiento

presentó actividad en cámara anterior y se agregó esteroide tópico y sistémico con prednisona; a los cinco meses refiere persistencia de visión borrosa y se decide aumentar la dosis de MTX a 7.5mg, sin mejoría a las 6 semanas; se aumenta a 12.5mg/semana, la cual se mantiene y prednisona 15 mg/día. Durante el primer año presentó una CV de 20/20 y 20/60, el OD se encuentra con adelgazamiento escleral sector temporal sin datos de actividad inflamatoria; OI con adelgazamiento importante de esclera en sector nasal, sin actividad inflamatoria, la PIO 16 y 16 mmHg bajo control de hipotensores oculares (inhibidor de la anhidrasa carbónica 1%, agonista adrenérgico alfa-2), se observa leve disminución de la congestión vascular, con desaparición de la tortuosidad vascular en el área escleral afectada, sin presencia de quemosis en el OI. A los dos años de seguimiento se encuentra con diagnóstico de escleritis no necrotizante OD y OI con escleritis necrotizante inactiva en ambos ojos; pero con CV de 20/60 y 20/70 debido a catarata secundaria. El control de la AR se realizó en forma multidisciplinaria, efecto que sirvió a la escleritis y su control medico de DM se ha mantenido estable durante todo su tratamiento. El MTX se ha mantenido por 24 meses de forma continua. La paciente refiere mejoría importante en la inflamación (Fig. 1).

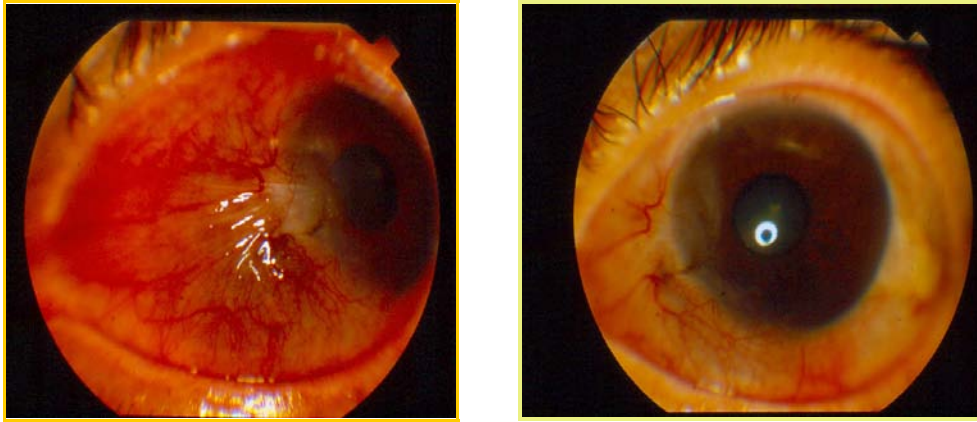


Fig 1. Caso 3. Escleritis necrotizante. (a) OI en lateroversión. Observe la presencia de nódulo en sector nasal con edema escleral y vasos episclerales tortuosos.previo a tratamiento. **(b)** Mejoría de la inflamación, persistencia de zona avascular nasal y adelgazamiento corneal periférico después de un año de tratamiento con MTX.

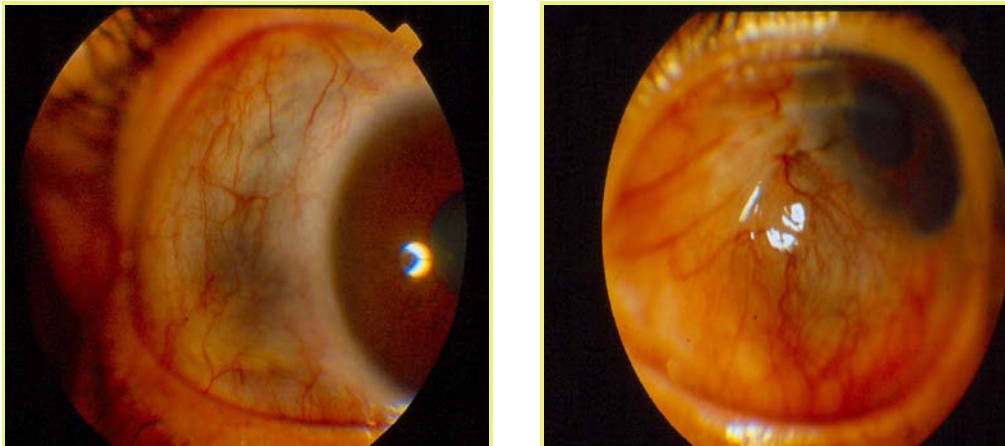


Fig 2. Caso 3. (a) Escleritis no necrotizante. OD en lateroversión izquierda. Observe la zona de esclera adelgazada en sector temporal con área oscura de coroides cubierta por conjuntiva. **(b) Escleritis necrotizante.** OI en supraversion der, observe disminución de

inflamación de vasos esclerales después de 12 mese de tratamiento con metotrexate.

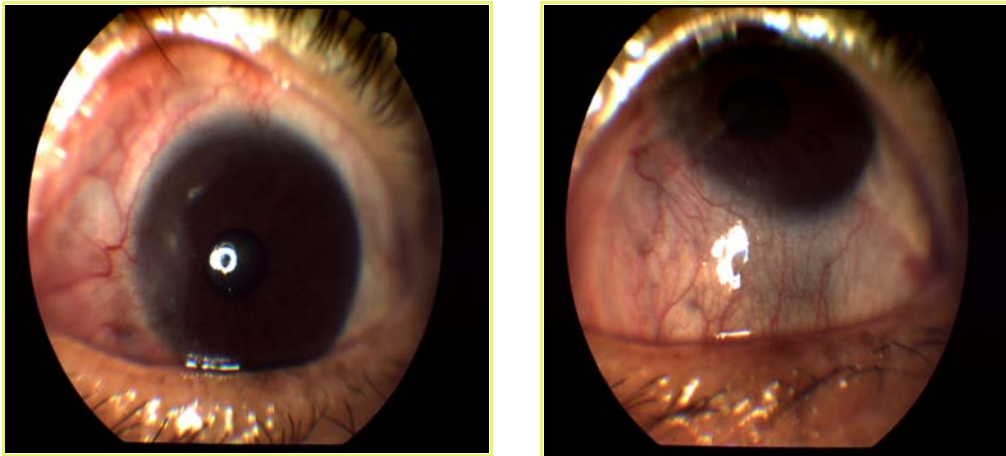


Fig 3. Caso 3. Escleritis necrotizante. (a) OI en ortoposición. Se ha mantenido estable el área de adelgazamiento escleral. (b) OI en supraversión con área de coroides visible a través de la conjuntiva, sin progresión después de veinticuatro meses de tratamiento con metotrexate.

Caso 5

Paciente femenina de 68 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial sistémica de 10 años de evolución en tratamiento y resección de pterigión de OI hace 7 años, cuadro de oclusión de rama venosa en OD cuatro años previos a su revisión. Acudió por dolor ocular y baja visual súbita de OI de 30 días de evolución en (Diciembre de 2003). A la exploración se encontró reporte de AV 3 meses previos a su ingreso de 20/50 en OD y 20/25 en OI (Octubre de 2003), acompañado de quemosis, con adelgazamiento escleral nasal, depósitos retroqueráticos de mediano tamaño, sinequias posteriores los 360°, flare (++), Tyndall (++), y cristalino con esclerosis nuclear de (+) en OI, con PIO inicial de 18 mmHg en ambos ojos, el OI ya tenía prescrito tratamiento (clorhidrato de dorzolamida, maleato de timolol y acetazolamida en tabletas). Se clasificó por su presentación como una esclerouveítis anterior. Dos meses más tarde en el servicio de Úvea, durante su exploración se encontró una AV en OI de CD a 1 mt, con dellen escleral, Tyndall ++, Flare ++, rubeosis iridis y sinequias posteriores 360°, el polo posterior no era valorable. Se inició tratamiento con prednisona 1.5 mg/Kg sistémico; (fosfato de dexametasona 4 mg) vía transeptal y acetato de prednisolona tópico. Se observó mejoría de inflamación a la semana, con registro de PIO de 20/20 mmHg respectivamente con mismo tratamiento en OI. Al mes de evolución se aplica 2ª dosis de esteroide transeptal debido a registro de PIO de 08 mmHg de OI y valoración de polo posterior por ecografía con reporte de desprendimiento coroideo nasal inferior, e indicio posible de evolución a

escleritis posterior. Se aplica 3era. dosis de esteroide vía transeptal al mes de seguimiento. A los tres meses de inicio del cuadro agudo ya controlado durante la exploración se observan datos de escleritis anular de MIX a MII se realizó valoración sistémica y se inicia MTX a dosis de 7.5 mg /semana al tercer mes, esteroide tópico y lubricantes. Se clasifica entonces como Escleritis necrotizante de OI. La PIO registrada de 18/15 con un betabloqueador+inhibidor de la anhidrasa carbónica y lubricantes. A los tres meses de instalado el MTX no se observaron datos de actividad inflamatoria con respuesta. Durante su seguimiento a 10 meses de evolución con 7.5mg/semanal de MTX ya se mantenía asintomática. Debido a catarata como complicación secundaria requirió de cirugía de facoemulsificación. Actualmente sólo se encuentra con 1 tab de 2.5mg de MTX y su CV es de 20/60 en su OD debido al antecedente de oclusión vascular antigua y el OI con Escleromalasia perforans en continuo seguimiento y con CV de 20/30 (Fig. 4)

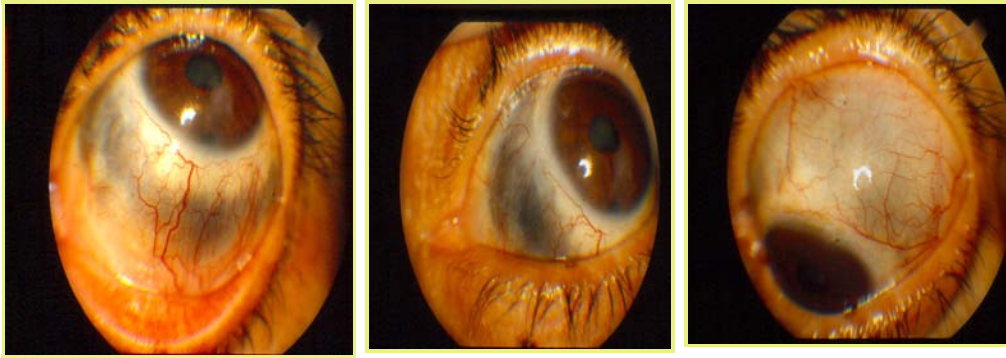


Fig 4. Caso 5. Escleritis No necrotizante. OI en supraversión e infraversión der. Observe el área de esclera adelgazada que permite ver la coroides a través de la conjuntiva estable después de 10 meses con tratamiento de metotrexate

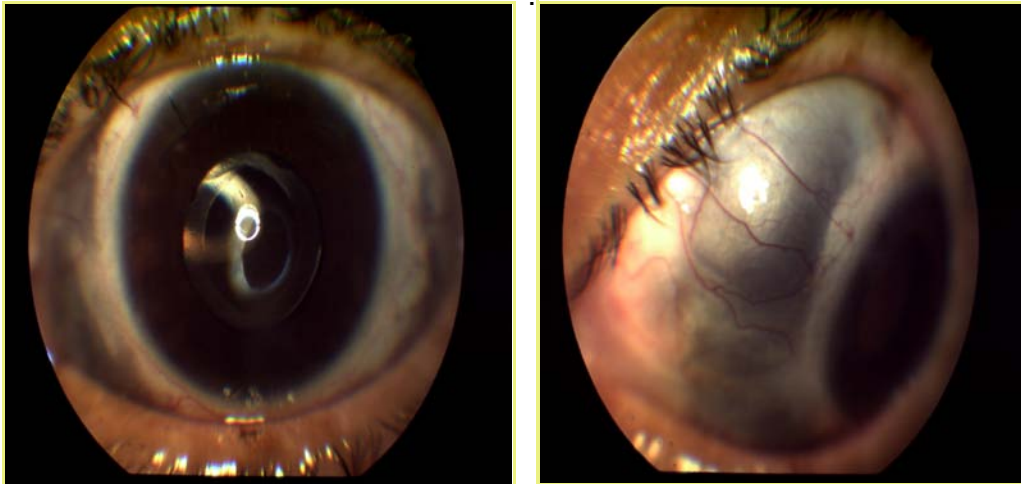


Fig 5.
Caso 5. Escleritis No necrotizante. Evolución postoperatoria de OI, observe la esclera que permite ver coroides a través de conjuntiva los 360°. Evolución después de 20 meses con MTX. (1 tab cada semana).



Caso 10

Masculino 35 de años de edad, sin antecedentes de importancia para su padecimiento. Acudió a consulta por ojo rojo, dolor de tipo quemante, punzante, disminución de AV y fotofobia. Durante la

exploración presentó CV de 20/25 y 20/70 respectivamente. En Biomicroscopía se encontró OD con hiperemia conjuntival, tortuosidad vascular y edema escleral en sector temporal inferior en forma difusa, PIO de 11 y 10 mmHg sin ningún tratamiento. Debido a las características clínicas se clasificó como escleritis difusa. Se inició tratamiento de AINES sistémico, al mes de evolución y bajo previa revisión sistémica se indicó MTX a dosis de 5mg/semana, lubricante tópico. Después de 10 meses de seguimiento, no se observó inflamación importante ni recaída, el paciente refirió mejoría importante.

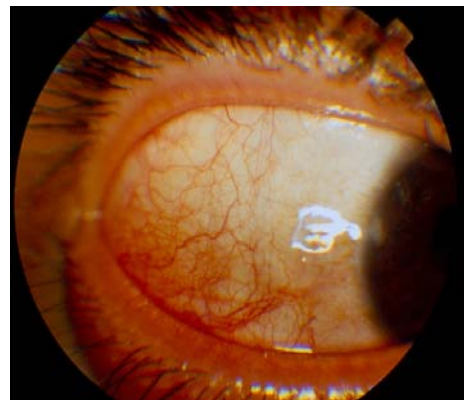
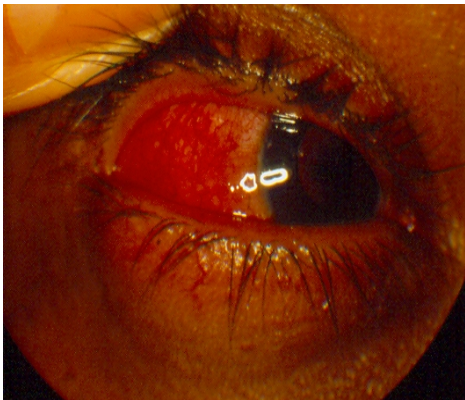


Fig 6. Caso 10. Escleritis difusa. (a) OD en lateroversión izquierda.

Observe la congestión vascular con edema y quemosis escleral. (b) OD en lateroversión izquierda. Mejoría importante después de diez meses de tratamiento con metotrexate.

VII. DISCUSIÓN

El principal objetivo del presente trabajo fue evaluar la eficacia de metotrexate como medicamento inmunosupresor de primer línea en el tratamiento de pacientes con escleritis ocular.

Los pacientes seleccionados para participar en este estudio fueron confirmados en su diagnóstico clínico de escleritis ocular por el mismo médico adscrito al departamento de Uvea y enfermedades inflamatorias.

A través del conocimiento sabemos que la escleritis es una enfermedad inflamatoria que puede ir de fases benignas hasta ser progresivamente destructiva al cursar con complicaciones oculares y con enfermedades sistémicas asociadas. Aunque su etiología y la patogénesis se encuentran en investigación, pueden existir mecanismos controlados genéticamente que al interactuar con agentes infecciosos o algún trauma desencadenen un proceso inflamatorio. Esta interacción puede ser originada por un proceso autoinmune el cual daña los vasos a través del depósito de complejos inmunes, con la subsecuente activación del complemento (Hipersensibilidad tipo III)¹⁸. Esta reacción inflamatoria persistente puede dar origen a una respuesta granulomatosa crónica

(hipersensibilidad tipo IV) mediada por macrófagos, células epiteloides, células gigantes multinucleadas y linfocitos ^{7,18-19}. Debido a la inespecificidad del agente etiológico, la terapia específica no existe y es basado en evitar esta respuesta inflamatoria exagerada contra los complejos inmunes, previniendo así las complicaciones oculares derivadas del mismo proceso inflamatorio.

Watson y asociados han reportado la eficacia de antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de pacientes con escleritis difusa y nodular; sugiriendo el uso de flurbiprofeno e indometacina como el más beneficioso de los AINES ^{6,9,20-21}, y ante una respuesta ineficaz proponer el empleo de AIES como la prednisolona ^{9,19}. Sin embargo, el empleo de AINES y AIES a largo plazo determina efectos secundarios, e implica una medicación diaria. Considerando que el mecanismo de acción de los AIES interviene en el crecimiento de pacientes menores de edad, limita aún más su uso en este tipo de población. Podemos entonces ante una recidiva a AINES y AIES sistémicos, implementar el uso de AIES sistémico a dosis baja complementado con MTX; logrando disminuir el cuadro inflamatorio para evitar una progresión de la escleritis sobre el injerto tectónico tras la complicación (como en el caso 1).

El rango de edad de los pacientes varió desde los 11 a los 68 años. En el caso 1, una menor de edad con 12 años que a pesar de la perforación y baja visual secundaria a la queratitis ulcerativa periférica, mostró una evolución muy favorable. Tuvó remisión en la progresión y

recuperación visual total. No así, para el paciente del caso 2, la escleritis remitió pero la capacidad visual se vió afectada por la recidivancia del pseudotumor cerebri. En los casos 1 y 2 se implementó el uso de MTX con dosis de hasta 10 mg/semana sin ninguna suspensión del tratamiento por algún efecto secundario, complementado con una dosis menor de esteroide sistémico, que como ha sido mencionado repercute directamente en su desarrollo y crecimiento, por lo tanto si tenemos un control de la enfermedad en forma temprana el uso de AIES sistémicos será menor. No existen reportes acerca del uso de MTX en pacientes menores de edad con escleritis. Existen estudios previos, con reportes de un tratamiento efectivo en pacientes con artritis reumatoide juvenil (ARJ) con MTX en una serie pequeña de casos, como un tratamiento eficaz para menores de edad ²²⁻²³.

Por otra parte, Foster y asociados ¹³, reportaron en 17 de 34 pacientes con AR y escleritis necrotizante y/o queratitis ulcerativa periférica, que ninguno mostró progresión en la destrucción ocular al ser tratados con algún inmunosupresor (ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate) y los 13 restantes tratados con esteroides o AINES tuvieron progresión a la destrucción. En algunos pacientes especialmente sí están asociados a alguna enfermedad sistémica, la evolución es tórpida requiriendo del implemento de una terapia conjunta de AIES con un inmunosupresor, y un tratamiento en forma agresiva e invasiva (caso 5); el resultado: una mejoría y disminución del proceso

inflamatorio, con una dosis de mantenimiento y menor medicación sistémica. Por lo tanto, debemos considerar que los pacientes que presentan escleritis asociada con AR tienen una tendencia a la progresión, erosión, vasculitis generalizada y mortalidad alta, como es reportado por Sainz de la Maza y cols.⁴, y que además de presentar más complicaciones oculares que una escleritis idiopática; constituye la enfermedad sistémica más asociada a escleritis (de 82 pacientes con una causa sistémica autoinmune, la AR se presentó en un 39.02%), seguida por la granulomatosis de Wenerger (17.07%) y policondritis²⁵. Aunque este trabajo se realizó en un número pequeño de pacientes, la mayor incidencia correspondió a pacientes con AR.

Debido a los reportes previos de Sainz de la Maza ^{9,24}, se ha visto que a pesar de tratamiento con AIES sistémicos en la escleritis difusa, la cual es considerada la forma clínica más benigna; requiere de implementar inmunosupresión para su control. Basados en estos reportes, los pacientes con escleritis de tipo difusas sin asociación sistémica (idiopáticas)(casos 7,10 y 11) se les controló la fase aguda y se inició de forma temprana el uso de MTX. Estos pacientes mostraron una mejoría y un control mayor de la enfermedad en periodo de tiempo menor a los pacientes con asociación sistémica y de forma definitiva, requiriendo sólo una dosis de mantenimiento menor a 5 mg/semana. Tal como se muestra en la evolución clínica ocular del caso 10. Esta terapia sistémica con IMNS en forma temprana ofrece no sólo un pronóstico más favorable ocular, también sistémico, por lo tanto no

debemos esperar a que el paciente presente complicaciones oculares secundarias para decidir su tratamiento que en ocasiones puede ser tardío.

Por otra parte, la escleritis representa una patología con una epidemiología que ha sido poco definida a pesar de los reportes realizados⁷⁻⁸, pero que su presentación dependiendo del tipo de escleritis puede comprometer la vida del paciente al asociarse a una patología sistémica^{5,13}.

Es necesario realizar un estudio en un mayor número de pacientes, sin embargo, la eficacia de MTX como primer elección representa una buena alternativa para una evolución en cada tipo de escleritis, tal como ha sido reportado por Sanjay y cols.²⁶.

Sí estamos ante una escleritis necrotizante de las cuales en su mayoría representan un mayor reto en el control por su asociación con patología sistémica, el tratamiento a instalarse debe ser en forma multidisciplinaria; requiriendo un tratamiento quizá agresivo con esteroides en el piso de la órbita^{11,24-25} ó en forma sistémica combinada tal como ha sido reportado para el control de la inflamación escleral^{8,10,23-24} y así obtener una verdadera eficacia en los resultados de la terapia sistémica con MTX. Tal como se realizó para el control de los casos 3 y 5. La meta en el control de la escleritis en pacientes con asociación sistémica consiste en evitar las recidivas y un tratamiento a largo plazo que repercutirá directamente en un costo/beneficio para el paciente.

Nosotros decidimos utilizar el metotrexate de entre los diferentes tipos de IMNS porque aunque su mecanismo de acción no es del todo conocido, tiene efectos secundarios en porcentajes menores, los cuales tienen la posibilidad de revertirse al suspenderlo; tiene un menor costo que otros medicamentos y la dosis de mantenimiento es menor, como ya ha sido reportado²⁶⁻²⁷. El resultado es una buena eficacia en el control del proceso inflamatorio y ofrece la posibilidad de ser empleado por un tiempo prolongado y con dosis terapéuticas menores. De los pacientes incluidos en el estudio, ninguno requirió de abandonar el tratamiento por efectos secundarios, lo cual se confirmó con seguimiento de laboratorio y gabinete cada 6 semanas.

Y puesto que no existe un parámetro definido que muestre el inicio de una escleritis con un curso evolutivo final con las características iniciales; deberemos cuestionarnos que tan beneficioso es para el paciente guiarlo de terapia en terapia para finalmente llegar a una tercera línea medicamentosa y en el transcurso de esa evolución arrastrar consigo complicaciones que podrían ser evitadas; o bien tener la opción de iniciar una terapia inmediata una vez solucionada la fase aguda y mantener una evolución más satisfactoria y una calidad de vida mejor para el paciente.

Por lo tanto, el MTX en forma sistémica (asociado o no a esteroides sistémicos a dosis de mantenimiento) son una buena elección como fármaco de primera elección en el tratamiento de la escleritis, bien sea porque corresponda a una necrotizante y/o para un mantenimiento a largo plazo de una escleritis del tipo nodular o difusa;

sin olvidar que cada paciente debe ser vigilado sistémica y ocularmente , e individualizarlo en su tratamiento.

VIII. CONCLUSIONES

- 1) Este estudio representa el primer reporte de tratamiento en Escleritis ocular con Metotrexate como primera elección en México.
- 2) Consituye el primer reporte de tratamiento en escleritis ocular con metotrexate en menores de edad como una primera elección.
- 3) El Metotrexate es un inmunosupresor que ofrece eficacia en el tratamiento de escleritis en adultos y jóvenes con menores efectos adversos.
- 4) Metotrexate es un medicamento eficaz, con una buena tolerancia y un buen perfil de seguridad para el tratamiento de la escleritis a largo plazo.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Sainz de la Maza M, Jabbur NS, Foster CS. Severity of scleritis and episcleritis. *Ophthalmology* 1994; 101: 389-396.
2. Watson PG, Hayreh SS. Scleritis and episcleritis. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 163-191.
3. Sainz de la Maza M, Jabbur NS, Foster CS. Severity of scleritis and episcleritis. *Ophthalmology* 1994; 101: 389-396.
4. Sainz de la Maza M, Foster CS, Jabbur NS. Scleritis associated with rheumatoid arthritis and with other systemic immunemediated diseases. *Ophthalmology* 1994; 101: 1281-1288.
5. Sainz de la Maza M, Foster CS, Jabbur NS. Scleritis associated with systemic vasculitic diseases. *Ophthalmology* 1995; 102: 687-692.
6. McGavin DDM, Williamson J, Forrester JV, et al, eta al Episcleritis and scleritis. A study of their clinical manifestations and association with rheumatic arththritis. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 192-226.
7. Fong LP, Sainz de la Maza M, Rice BA, et al. Immunopathology of scleritis. *Ophthalmology* 1991; 98:472-9.
8. Sainz de la Maza M, Scleritis. *Ophthalmology* 2004 Jul :pp 1-10.
9. Watson PG. The diagnosis and management of scleritis. *Ophthalmology* 1980; 87: 716-720.
10. Mondino BJ, Phinney RB. Treatment of scleritis with combined oral prednisone and indomethacin therapy. *Am J Ophthalmol* 1988;106:473-9.
11. Hakin KN, Ham J, Lightman SL: Use of orbital floor steroids in the management of patients with unioocular non-necrotising scleritis. *Br J Ophthalmol* 1991 Jun; 75(6): 337-9.
12. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS et al. 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.
13. Foster CS, Forstot L, Wilson Louis AW. Mortality rate in rheumatoid arththritis patients developing necrotizing scleritis or ppheripheral ulcerative keratitis. *Ophthalmology* 1984; 91:1253-1263.

14. Irigoyen MV, Oyarzabal BP. *Fármacos antirreumáticos de acción lenta. Manual SER de las enfermedades reumáticas, Sociedad Española de Reumatología, 2000 pp 197-210.*
15. Van Ede AE, Laan RFJM, Blom HJ and cols. *Methotrexatein R A. An Update with focus on mechanisms involves in toxicity. Semin Arthritis Rheum 1998; 27:277-92.*
16. Laroche M, Tack Y. *Efficacy of folinic acid in reducing MTX toxicity in JRA. Clin Exp Rheumatol. 1999 Vol 17 No.5*
- 17.. Kaplan-Messas A, Barkana Y, Avni I. Neumannn R., *Methotrexate as a first-line corticosteroid-sparing therapy in a cohort of uveitis and scleritis. Ocul. Immunol inflamm. 2003;11:79-82.*
18. Jabs DA,Prendergast RA: *Autoimmune ocular disease in MRL/Mp-lpr/lpr mice is supressed by anti-CD4 antibody. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991;32:2178-22*
19. Waldrep JC; Kaplan HJ, Warbington M. *In situ immune complex formation Within the uvea. Invest Ophthalmol Vis Sci 1987;28:1191-95.*
20. Watson PG. *Doynce Memorial Lecture, 1982. The nature and the treatment of scleral inflammation. Trans Ophthalmol Soc U K 1982;102:257-81.*
21. Hakim KN, Watson PG. *Systemic associations of scleritis. Ophthalmology 1980;87:716-20.*
- 22.Giannini EH,Brewer EJ, Kuzmina N, et al. *Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U:S:A. double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1992; 326:1043-1049.*
23. Tugal-Tutkan I, Havrlikova K, Power WJ, Foster CS. *Changing patterns in uveitis of childhood. Ophthalmology 1996;103:375-383.*
24. Sainz de la Maza M, Foster CS, Jabbur NS. *An Analysis of therapeutic Decision for Scleritis . Ophthalmology 1993; 100: 1372-1376.*
25. Foster SC, *Immunosuppressive Theraphy for external ocular inflammatory disease. Ophthalmology 1980; Vol 8; 140-149.*
26. Sanjay S. Shah, Carren YL, Michael AS, et al. *Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. Ophthalmology 1992;99: 1419 – 1423.*
27. Wilke MS, Biro JA, Segal AM. *Methotrexate in the treatment of arthritis and connective tissue diseases. Cleve Clin J Med 1987;54:327-38.*