

REVISIÓN SOBRE SARCOIDOSIS OCULAR

ROMINA C. FRUET, ROLANDO J. FRUTOS,^{(1)*} DANIEL E. GONZÁLEZ,⁽²⁾ BERNARDO J. LIMANOVSKY SCIPIONI⁽³⁾

1) *Docente Auxiliar de la Materia Electiva “El Médico en el Campo Jurídico”*; 2) *Docente Auxiliar de la 1ª Cátedra de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario*; 3) *Médico de Guardia, SAMCO, Arroyo Seco.*

Resumen

La enfermedad ocular se presenta en aproximadamente un tercio de los pacientes con sarcoidosis. Si la misma no se trata, puede llevar a un deterioro permanente de la visión, incluyendo ceguera. La manifestación más común es la uveítis, donde el compromiso del tracto anterior generalmente se autolimita, mientras que la participación del tracto posterior puede evolucionar a la cronicidad. El tratamiento de la enfermedad ocular varía desde tratamientos tópicos hasta sistémicos, como el metotrexato. Los informes recientes han demostrado que los anticuerpos monoclonales que bloquean el factor de necrosis tumoral pueden ser muy eficaces para la sarcoidosis ocular crónica refractaria.

Palabras clave: sarcoidosis, uveítis, corticoides, metotrexato, anticuerpos monoclonales.

UPDATE ON OCULAR SARCOIDOSIS

Summary

Eye disease occurs in approximately one third of patients with sarcoidosis. If left untreated, it can lead to permanent vision impairment, including blindness. The most common manifestation is uveitis, where the anterior tract involvement is usually self-limited, while the posterior tract involvement may progress to chronicity. The treatment of eye disease ranges from topical to systemic, such as methotrexate. Recent reports have shown that monoclonal antibodies that block tumor necrosis factor can be very effective for chronic refractory ocular sarcoidosis.

Key words: sarcoidosis, uveitis, steroids, methotrexate, monoclonal antibodies.

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria crónica granulomatosa multisistémica de etiología desconocida, en la que existe una respuesta exagerada de la inmunidad celular, descrita por primera vez en 1877.

Afecta predominantemente a mujeres, con un pico de incidencia entre los 20 y los 40 años. Los síntomas pueden aparecer repentinamente, pero suelen manifestarse de manera gradual. El curso de la enfermedad

es variable y puede ser desde asintomática hasta crónica, pudiendo llevar a la muerte.

La enfermedad puede manifestarse en cualquier órgano, con mayor frecuencia en el pulmón; también son frecuentes las manifestaciones oculares, cutáneas y hepáticas.¹ (Ver Figura 1)

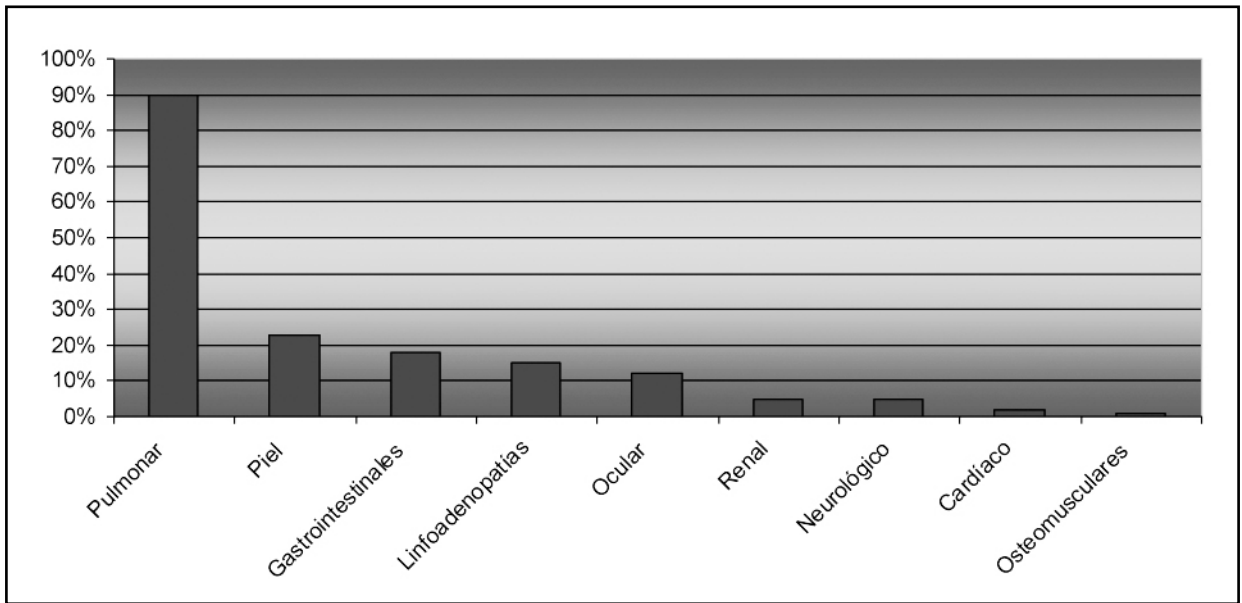
Si bien la afección pulmonar es la más frecuente, la enfermedad ocular es una manifestación importante de la sarcoidosis.² La sarcoidosis ocular recientemente diag-

* Correo electrónico: frutosjavier@yahoo.com.ar

nosticada puede presentarse asociada o no a compromiso sistémico. Los pacientes pueden presentar manifestaciones oculares compatibles con sarcoidosis, pero sin síntomas de enfermedad extraocular. En estos casos, se han tratado de identificar las características que apoyan

la sarcoidosis ocular, incluyendo los hallazgos radiográficos de alta resolución como tomografía computarizada o elementos celulares en el lavado broncoalveolar.³ Sin embargo, el estándar de oro para el diagnóstico definitivo sigue siendo la biopsia de confirmación.⁴

Figura 1. Frecuencia con que diferentes órganos están comprometidos en la sarcoidosis.



Epidemiología y Genética

El porcentaje de pacientes con sarcoidosis que presentan compromiso ocular es muy variable; la Figura 2 revela la prevalencia reportada en varios países.

En general existe una marcada diferencia entre la frecuencia reportada para los japoneses en comparación con los pacientes de EUA y Europa.⁷ (Figura 2) Las diferencias raciales influyen en el modo de presentación de la sarcoidosis ocular. Los pacientes japoneses en comparación con los escandinavos son más propensos a presentar síntomas oculares.¹² En los EUA los afroamericanos son dos veces más propensos que los de raza blanca.¹³ En un estudio americano, la uveítis anterior fue más común en los afroamericanos, mientras que los sujetos de raza blanca tenían más probabilidades de desarrollar uveítis posterior con una aparición más tardía de la enfermedad.¹⁴ También en los EUA, las mujeres afroamericanas presentan una mayor fre-

cuencia de afectación ocular que las de raza blanca;¹³ además tienen mayor propensión a presentar granulomas en los anexos del ojo, tales como el aparato lagrimal, los músculos extraoculares, los párpados, las pestañas, las cejas, y la conjuntiva.^{15,16} Si bien la sarcoidosis ocular parece ocurrir en pacientes de edad avanzada, una alta frecuencia se presenta en la infancia con compromiso ocular y articular.¹⁷

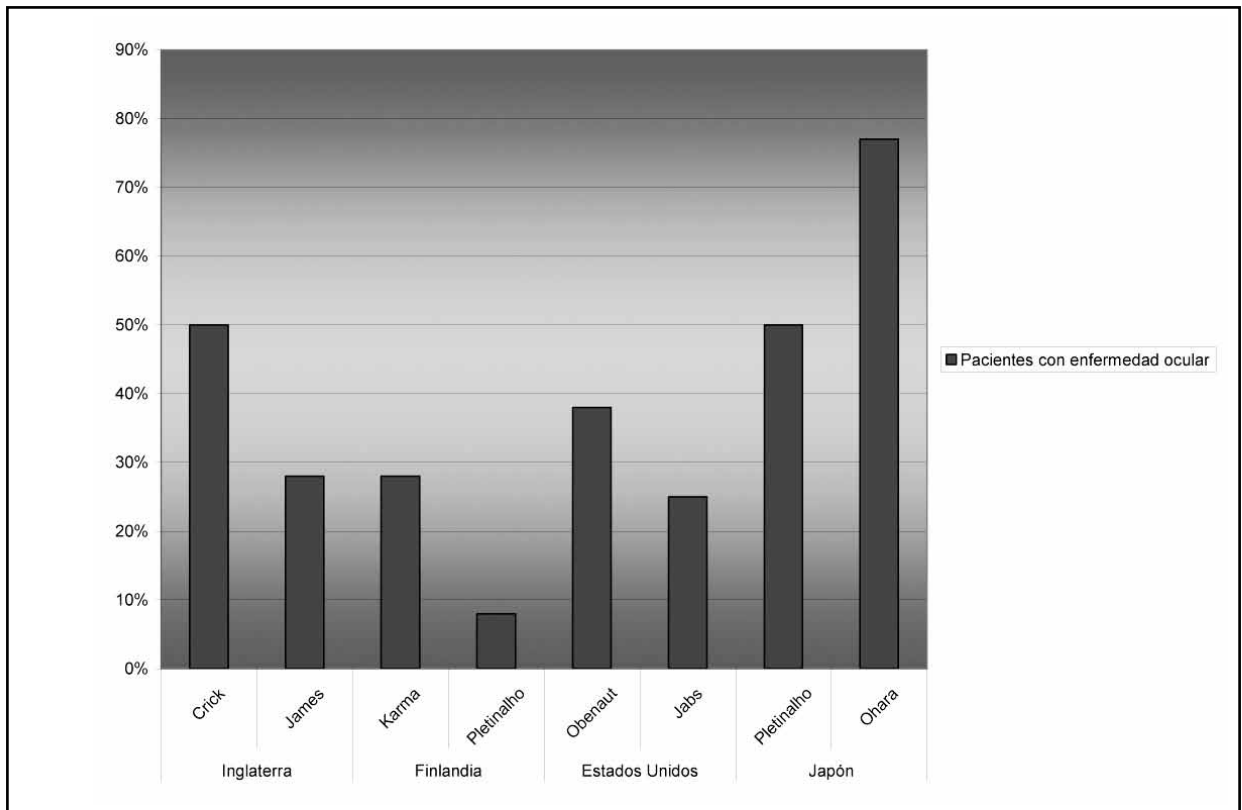
La presencia de HLA-DRB1 * 0401 se asoció con mayor riesgo de enfermedad ocular en comparación con otros factores de riesgo, como ser la edad, raza y sexo.¹⁸

Clínica

Uveítis

La uveítis es la manifestación más común de la sarcoidosis ocular.¹⁵ En un estudio a gran escala se encontró que más de la mitad de los pacientes estudiados por uveítis tenían una en-

Figura 2. Prevalencia de enfermedad ocular en pacientes con sarcoidosis que residen en Inglaterra,^{5,6} Finlandia,^{7,8} Estados Unidos de América,^{9,10} y Japón.^{7,11}



fermedad sistémica subyacente, siendo la sarcoidosis la más frecuentemente identificada.¹⁹ La uveítis anterior (Figura 3) ocurre entre 20 y 70% de los pacientes,^{9,11,20} y la presentación típica es una iritis o iridociclitis aguda.²¹ Aunque muchos pacientes experimentan dolor y fotofobia, más de un tercio de los pacientes pueden no tener síntomas oculares.¹⁴ Por lo tanto, se recomienda que todos los pacientes con sarcoidosis se sometan a un examen oftalmológico anual, independientemente de los síntomas.⁴ La uveítis anterior crónica se asocia con nódulos en el iris; esta lesión puede favorecer la aparición de sinequias posteriores, o conducir a la queratopatía en banda, al glaucoma, o a la formación de cataratas.²

La uveítis posterior se encuentra en más del 20% de los casos de sarcoidosis ocular.^{10,21} La lesión capilar puede conducir a isquemia y a la posterior neovascularización y hemorragia vítrea.^{22, 23} También se pueden observar granulomas coroideos, zonas de hipopigmentación o cicatrices.^{24,25}

Neuropatía óptica

Es una complicación poco frecuente de sarcoidosis, que puede conducir a la pérdida de la visión.^{2, 26} El compromiso del nervio óptico puede asociarse con papilitis, papiledema (Figura 4), e incluso granulomas en el extremo del nervio óptico.²⁶ El hallazgo más común es la palidez del disco óptico. La neuropatía óptica requiere un tratamiento sistémico.^{27, 28}

Compromiso de la órbita

La enfermedad de la órbita puede conducir al atrapamiento ocular con diplopía asociada. La glándula lagrimal es la más comúnmente afectada pudiendo evolucionar al síndrome seco.^{16, 29}

Condiciones misceláneas

Incluyen escleritis, glaucoma y cataratas. El glaucoma y las cataratas se asocian generalmente con uveítis y también pueden ser una complicación del tratamiento de la enfermedad con corticosteroides.

Figura 3. Uveítis anterior por sarcoidosis.

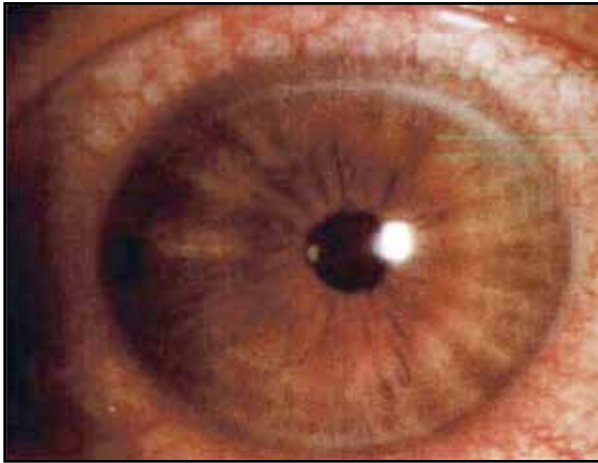


Figura 4. Fondo de ojo derecho en paciente con sarcoidosis ocular, donde se observa edema de papila.



Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los siguientes criterios:

Sarcoidosis ocular definitiva

- Uveítis
- Inflamación de glándula lagrimal
- Neuritis óptica
- Presencia de granulomas en biopsia ocular

Sarcoidosis ocular probable

- Ceguera

El diagnóstico diferencial incluye causas infecciosas, no infecciosas, e idiopática. La toxoplasmosis y tuberculosis siempre deben ser consideradas.³⁰ De las causas no infecciosas, la idiopática es la etiología más frecuente.³¹

Tratamiento

Para los casos leves de uveítis, los corticosteroides tópicos solos suelen ser suficientes. Ensayos aleatorios que compararon la suspensión de etabonato de loteprednol al 0,5% con la suspensión oftálmica de acetato de prednisolona al 1%, confirman que ambos fármacos son eficaces en el control de la inflamación en más de 70% de los casos.³³ El etabonato de loteprednol fue menos eficaz que el acetato de prednisolona, que se asoció con una tasa significativamente menor del aumento de la presión intraocular. El tratamiento más utilizado es la terapia tópica y la administración periocular e intravítrea de corticoides. La

inyección intravítrea de triamcinolona genera mayor aumento de la presión ocular que la administración periocular en la cápsula de Tenon.³⁴

La uveítis crónica y la posterior requieren inyecciones de corticoides para controlar la inflamación. Esta administración a nivel local aumenta el tiempo entre brotes en comparación con la terapia sistémica.³⁵ El 80% de los ojos inyectados requiere extracción de cataratas y el 20% requiere cirugía debido a presión intraocular elevada.³⁶

Debido a los efectos adversos de los corticoides sistémicos como glaucoma y catarata, se ha implementado el uso de citotóxicos.³⁷ En un estudio retrospectivo de 384 pacientes con uveítis crónica tratados con metotrexato como fármaco principal, se alcanzó el control de la enfermedad en el 66% de los casos, mientras que con el uso de corticoides se logró el control en el 58% de los casos. Un 16% de los casos debieron interrumpir el tratamiento por la toxicidad asociada al metotrexato. Para obtener una respuesta terapéutica adecuada, generalmente se necesitan 6 meses de tratamiento. Se está utilizando el metotrexato intraocular para acelerar la respuesta.³⁸ Otra droga eficaz en el tratamiento de la uveítis es la azatioprina.^{39,40} En diferentes estudios retrospectivos se observó que el 90% de los pacientes tratados con esta droga tuvieron una remisión sostenida de la enfermedad durante el período de un año aproximadamente, y un 25% abandonó la terapéutica por su toxicidad.⁴¹ La azatioprina resultó beneficiosa en algunos pacientes con sarcoidosis ocular que no respondieron al metotrexato.⁴²

Tabla I. Diagnóstico diferencial de uveítis (Adaptado de Ohara y col.¹¹ y Galor y col.³²)

No infecciosas	Infecciosas
Sarcoidosis	Tuberculosis
Idiopática	Herpes simple
Espondilitis anquilosante	Citomegalovirus
Enfermedad de Crohn	Micótica
Artritis reumatoidea	Toxoplasmosis
Trauma	Herpes zoster
Lupus eritematoso sistémico	Sífilis
Psoriasis	

También se reportó la eficacia del micofenolato, sobre todo para la uveítis crónica. En un estudio retrospectivo de 35 pacientes se alcanzó el control de la enfermedad ocular en el 86% de los casos, siendo menor al 5% la necesidad de discontinuar la medicación por efectos adversos.^{43,44} Algunos estudios demostraron que micofenolato y azatioprina presentaron una tasa más rápida de respuesta que el metotrexato, aunque la azatioprina produjo más efectos indeseables. Pacientes tratados con micofenolato que padecían escleritis y/o uveítis tuvieron una tasa muy superior de respuesta positiva, en comparación con el uso de azatioprina o metotrexato.³² Los tratamientos biológicos con anti-TNF pueden ser útiles en aquellos pacientes que sufren enfermedad persistente o intolerancia al tratamiento inmunosupresor citotóxico. Infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico que se une a TNF, se informó como eficaz en 13 de 14 pacientes con inflamación ocular crónica.²⁷ En un estudio retrospectivo 22 pacientes tratados con infliximab experimentaron una reducción significativa de la uveítis asociada a corticosteroide tópico.⁴⁵ Adalimumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el TNF, puede ser utilizado como una alternativa a infliximab, especialmente en pacientes que desarrollan reacciones alérgicas significativas.⁴⁶⁻⁴⁸

Efectos adversos de drogas utilizadas en el tratamiento de la sarcoidosis ocular⁴⁹

Acetato de prednisolona tópica oftálmica: Visión borrosa transitoria. Irritación, enrojecimiento.

Poco frecuentes y con el uso crónico: hipertensión ocular, afinamiento corneal, glaucoma, daño del nervio óptico, catarata, defectos del campo visual, predisposición a infección ocular.

Triamcinolona tópica oftálmica: Aumento de la presión intraocular.

Etabonato de loteprednol tópico oftálmico: Alteraciones de la visión, ardor transitorio, irritación conjuntival, ojo seco, anomalías corneales. Rinitis, faringitis, cefaleas. El uso prolongado puede determinar glaucoma, lesiones del nervio óptico, cataratas subcapsulares, y disminución del campo o la agudeza visual.

Adalimumab parenteral: Infecciones oportunistas. Reacción anafiláctica. Reactivación de tuberculosis. Ardor y dolor en el sitio de inyección. Cefaleas, astenia. Fiebre. Erupción cutánea. Infecciones respiratorias altas. Náuseas, dolor abdominal. Síndrome pseudogripal o pseudolúpico. Aparición de anticuerpos autoinmunes. Aumento de enzimas hepáticas. Dislipemias. Hematuria. Trastornos del ritmo cardíaco, dolor torácico, insuficiencia cardíaca, hipertensión, pancitopenia. Aumenta el riesgo de patología maligna, leucemias, linfoma hepatoesplénico a células T y otros linfomas en niños y adolescentes. Casos nuevos de psoriasis.

Metotrexato oral o parenteral: Náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, glositis, gingivitis, leucopenia y reducción de la resistencia a infecciones, neumonitis intersticial aguda e insuficiencia renal aguda.

Infliximab parenteral: Reacciones 1-2 horas luego de la infusión: taquicardia, disnea, hipotensión, hipertensión, dolor de pecho, urticaria, erupción. Infec-

ciones serias, especialmente si los pacientes reciben otras drogas inmunosupresoras (metotrexate o corticoides). Desarrollo de linfomas y otras neoplasias, especialmente en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Cefaleas. Dolor abdominal. Fiebre, escalofríos. Fatiga, dolor torácico. Síndrome pseudolúpico. Pueden desarrollar anticuerpos e hipersensibilidad tardía con fiebre, erupción cutánea, cefalea, mialgias, poliartralgias, edemas y disfagia.

Micofenolato oral o parenteral: Diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal. Leucopenia, anemia, trombocitopenia, enfermedad linfoproliferativa o linfomas. Neoplasias cutáneas. Fiebre e infecciones oportunistas (candidiasis, tuberculosis, micobacterias atípicas, y especialmente herpes simple y citomegalovirus). Hemorragia digestiva, úlcera gastroduodenal. Nefrotoxicidad, hematuria. Hipo o hipertensión arterial, edema periférico. Cefalea, mareo, insomnio. Acné, erupciones exantemáticas. Fibrosis pulmonar. Artromialgias.

Azatioprina oral o parenteral: Náuseas, vómitos, diarrea. Mielodepresión (anemia, leucopenia, trombocitopenia). Mayor susceptibilidad a infecciones (espe-

cialmente oportunistas) y al desarrollo de linfopatías tumorales. Alopecia. Hepatotoxicidad.

CONCLUSIÓN

La enfermedad ocular es una importante manifestación de la sarcoidosis. Puede ser a veces el primer signo de sarcoidosis, o tal vez la única localización en pacientes con una larga enfermedad crónica. Puede ocurrir que el paciente experimente pérdida de la visión, o que esté asintomático. Un equipo de manejo multidisciplinario debe incluir un oftalmólogo, así como un médico con experiencia en el tratamiento de los aspectos sistémicos de la sarcoidosis. Debido a que tanto los citotóxicos inmunosupresores como los agentes biológicos dirigidos contra el TNF han mejorado los resultados de la sarcoidosis refractaria en general, estos fármacos deben ser considerados en el tratamiento de la sarcoidosis ocular crónica.

(Recibido: noviembre de 2011.

Aceptado: febrero de 2012)

REFERENCIAS

1. *Manual CTO de Medicina y Cirugía*, 7ª Edición. McGraw-Hill-Interamericana; Madrid, 2007. Tomo II, Cap. 14, Pp 1004-7.
2. Ohara K, Judson MA, Baughman RP. *Clinical Aspects of Ocular Sarcoidosis*. En: Sarcoidosis (Drent M, Costabel U, eds). Charlesworth Group; Wakefield, UK, 2005. Pp 188-209.
3. Takahashi T, Azuma A, Abe S, Kawanami O, Ohara K, Kudoh S. *Significance of lymphocytosis in bronchoalveolar lavage in suspected ocular sarcoidosis*. Eur Respir J 18: 515-21, 2001.
4. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, y col; American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 16: 149-73, 1999.
5. Crick PP, Hoyle C, Smellie H. *The eye in sarcoidosis*. Br J Dis Chest 45: 461-81, 1961.
6. James DG, Anderson R, Langley D, Ainslie D. *Ocular sarcoidosis*. Br J Ophthalmol 48: 461-70, 1964.
7. Pietinalho A, Ohmichi M, Löfroos AB, Hiraga Y, Selroos O. *The prognosis of pulmonary sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan: a comparative five-year study of biopsy-proven cases*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 17: 158-66, 2000.
8. Karma A, Huhti E, Poukkula A. *Course and outcome of ocular sarcoidosis*. Am J Ophthalmol 106: 467-72, 1988.
9. Jabs DA, Johns CJ. *Ocular involvement in chronic sarcoidosis*. Am J Ophthalmol 102: 297-301, 1986.
10. Obenauf CD, Shaw HE, Sydnor CF, Klintworth GK. *Sarcoidosis and its ophthalmic manifestations*. Am J Ophthalmol 86: 648-55, 1978.
11. Ohara K, Okubo A, Sasaki H, Kamata K. *Intraocular manifestations of systemic sarcoidosis*. Jpn J Ophthalmol 36: 452-57, 1992.
12. Pietinalho A, Ohmichi M, Hiraga Y, y col. *The mode of presentation of sarcoidosis in Finland and*

- Hokkaido, Japan: a comparative analysis of 571 Finnish and 686 Japanese patients.* Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 13: 159-66, 1996.
13. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, y col; Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. *Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis.* Am J Respir Crit Care Med 164: 1885-9, 2001.
 14. Rothova A, Alberts C, Glasius E, Kijlstra A, Buitenhuis HJ, Breebaart AC. *Risk factors for ocular sarcoidosis.* Doc Ophthalmol 72: 287-96, 1989.
 15. Evans M, Sharma O, LaBree L, Smith RE, Rao NA. *Differences in clinical findings between Caucasians and African Americans with biopsy-proven sarcoidosis.* Ophthalmology 114: 325-33, 2007.
 16. Prabhakaran VC, Saeed P, Esmaeli B, y col. *Orbital and adnexal sarcoidosis.* Arch Ophthalmol 125: 1657-62, 2007.
 17. Shetty AK, Gedalia A. *Childhood sarcoidosis: a rare but fascinating disorder.* Pediatr Rheumatol Online J 6: 16, 2008.
 18. Rossman MD, Thompson B, Frederick M, y col; ACCESS Group. *HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites.* Am J Hum Genet 73: 720-35, 2003.
 19. Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, y col. *Uveitis subtypes in a German interdisciplinary uveitis center — Analysis of 1,916 patients.* J Rheumatol 36: 127-36, 2009.
 20. Bradley DA, Baughman RP, Raymond L, Kaufman AH. *Ocular manifestations of sarcoidosis.* Semin Respir Crit Care Med 23: 543-8, 2002.
 21. Silver MR, Messner LV. *Sarcoidosis and its ocular manifestations* 65: 321-7, 1994.
 22. Raymond LA, Spaulding AG, Vilter RW. *Peripheral retinal neovascularization in sarcoidosis with thalassemia.* Ann Ophthalmol 10: 745-8, 1978.
 23. Steahly LP. *Sarcoidosis and peripheral neovascularization.* Ann Ophthalmol 20: 426-7; 1988.
 24. Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. *Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial.* Chest 128: 1062-7, 2005.
 25. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. *Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease.* Br J Ophthalmol 80: 332-6, 1996.
 26. Mayers M. *Ocular sarcoidosis.* Int Ophthalmol Clin 30: 257-63, 1990.
 27. Baughman RP, Bradley DA, Lower EE. *Infliximab in chronic ocular inflammation.* Int J Clin Pharmacol Ther 43: 7-11, 2005.
 28. Salama B, Gicquel JJ, Lenoble P, Dighiero PL. *Optic neuropathy in refractory neurosarcoidosis treated with TNF-alpha antagonist.* Can J Ophthalmol 41: 766-8, 2006.
 29. Peterson EA, Hymas DC, Pratt DV, Mortenson SW, Anderson RL, Mamalis N. *Sarcoidosis with orbital tumor outside the lacrimal gland: initial manifestation in 2 elderly white women.* Arch Ophthalmol 116: 804-6, 1998.
 30. Herbot CP, Rao NA, Mochizuki M; Scientific Committee of the First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. *International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the First International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS).* Ocul Immunol Inflamm 17: 160-9, 2009.
 31. Samson CM, Waheed N, Baltatzis S, Foster CS. *Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients.* Ophthalmology 108: 1134-9, 2001.
 32. Galor A, Jabs DA, Leder HA, y col. *Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation.* Ophthalmology 115: 1826-32, 2008.
 33. Anónimo. *Controlled evaluation of loteprednol etabonate and prednisolone acetate in the treatment of acute anterior uveitis. Loteprednol etabonate US uveitis study.* Am J Ophthalmol 127: 537-44, 1999.
 34. Hirano Y, Ito T, Nozaki M, y col. *Intraocular pressure elevation following triamcinolone acetonide administration as related to administration routes.* Jpn J Ophthalmol 53: 519-22, 2009.
 35. Pavesio C, Zierhut M, Bairi K, Comstock TL, Usner DW; Fluocinolone Acetonide Study Group. *Evaluation of an intravitreal fluocinolone acetonide implant versus standard systemic therapy in noninfectious posterior uveitis.* Ophthalmology 117: 567-75, 2010.
 36. Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, Jabs DA, Sugar EA; Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial Research Group. *The multicenter uveitis steroid treatment trial: rationale, design, and baseline characteristics.* Am J Ophthalmol 149: 550-61, 2010.

37. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. *Treatment of sarcoidosis*. Clin Chest Med 29: 533-48, 2008.
38. Taylor SR, Habet-Wilner Z, Pacheco P, Lightman SL. *Intraocular methotrexate in the treatment of uveitis and uveitic cystoid macular edema*. Ophthalmology 116: 797-801, 2009.
39. Baughman RP, Lower EE. *Alternatives to corticosteroids in the treatment of sarcoidosis*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 14: 121-30, 1997.
40. Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. *Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen*. Eur Respir J 14: 1117-22, 1999.
41. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, y col. *Azathioprine for ocular inflammatory diseases*. Am J Ophthalmol 148: 500-9, 2009.
42. Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, y col. *Use of cytotoxic therapy for chronic ophthalmic sarcoidosis (Abstract)*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 16: S17, 1999.
43. Deuter CM, Doycheva D, Stuebiger N, Zierhut M. *Mycophenolate sodium for immunosuppressive treatment in uveitis*. Ocul Immunol Inflamm 17: 415-9, 2009.
44. Bhat P, Cervantes-Castañeda RA, Doctor PP, Anzaar F, Foster CS. *Mycophenolate mofetil therapy for sarcoidosis-associated uveitis*. Ocul Immunol Inflamm 17: 185-90, 2009.
45. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. *Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation*. Ophthalmology 113: 2317-23, 2006.
46. Díaz-Llopis M, García-Delpech S, Salom D, y col. *Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study*. Ocul Pharmacol Ther 24: 351-61, 2008.
47. Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, y col. *Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis*. Rheumatology (Oxford) 47: 339-44, 2008.
48. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus Jr EV, y col. *An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease*. Am J Gastroenterol 99: 1984-9, 2004.
49. Edición digital de Guía Fármaco Terapéutica 2012, *Farmanuario 2012*. Disponible en <http://www.farmanuario.info/farmanuario4/index.asp?pais=ar>

El trabajo endulza siempre la vida, pero los dulces no le gustan a todo el mundo.

Víctor Hugo