

11234



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

31

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

UVEITIS AUTOINMUNE
TRATAMIENTO
INMUNOSUPRESION TEMPRANA

278084

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN:
CIRUJANO OFTALMOLOGO
P R E S E N T A
ROSALIA GUDIÑO PEREZ

TUTORES DE TESIS:

DRA. RITA RIOS PRADO
DR. VICTOR MANUEL ALMEIDA ARVIZU
DR. ABDIEL ANTONIO OCAMPO



MEXICO, D. F.

ABRIL 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

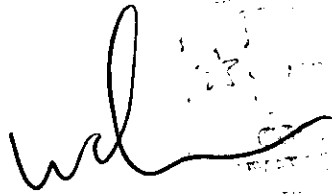


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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 DIVISION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION MEDICA H.E.C.M.N.SXXI



DR. ERNESTO DIAZ DEL CASTILLO
JEFE DE DIVISION DEL HOSPITAL DE OFTALMOLOGIA
DEL H.E.C.M.N. SXXI



DRA. RITA RIOS PRADO
MEDICO DE BASE OFTALMOLOGA
H.E.C.M.N. SXXI



COLABORADORES

**DRA. MONICA FLORES ACOSTA
MEDICO RESIDENTE DEL 3ER AÑO DE OFTALMOLOGIA**

**DRA. RITA RIOS PRADO
MEDICO DE BASE DE OFTALMOLOGIA**

**DR. VICTOR MANUEL ALMEIDA ARVIZU
MEDICO DE BASE DEL SERVICIO DE INMUNOALERGIA**

**DR. ABDIEL ANTONIO OCAMPO
COORDINADOR DE EPIDEMIOLOGIA CLINICA**

Agradecimientos

A DIOS:

Por ser la luz que me guía siempre.

A los Grandes Amores de mi vida:

Laurita y Alejandro.

Gracias por su amor

A mi Padre Adolfo:

A donde quiera que te encuentres.

A mi Madre Luisa:

Porque eres ejemplo de lucha

A mis hermanos y mejores amigos:

Alex y Patty

A mis maestros
a los que admiro y quiero
porque siempre se preocuparon
por mi aprendizaje
corrigiendome y alentandome a
seguir adelante.
GRACIAS

Dra. Julieta Villar
Dra. Lourdes Soto
Dr. Enrique Ramirez
Dr. Víctor Almeida
Dra Rita Ríos

A mi asesor de tesis:
Dr. Abdiel Antonio Ocampo

A mis amigos y compañeros:
Silvita, Fabiola y muy especialmente a Wilson.

INDICE

INTRODUCCION	1
JUSTIFICACION	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
HIPOTESIS	6
OBJETIVO	7
MATERIAL Y METODOS	7
VARIABLES	7
SELECCION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	14
CRITERIOS DE SELECCION	16
PROCEDIMIENTOS	17
RECURSOS PARA EL ESTUDIO	19
ANEXOS	21
RESULTADOS	27
ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS	28
ANALISIS DE RESULTADOS	36
CONCLUSIONES	39
BIBLIOGRAFIA	41

INTRODUCCION

La Prednisona a dosis específicas es un inmunosupresor, que se utiliza de primera instancia en el tratamiento de las Uveítis con componente inmunológico, en un alto porcentaje, sin embargo sabemos que tiene sus desventajas, por lo que los autores del presente trabajo mostramos nuestra experiencia al utilizar de primera instancia en forma comparativa , independiente y en forma oportuna otros inmunosupresores como son la Azatioprina y la Ciclofosfamida.

Se realizó un estudio en el Hospital de Oftalmología del I.M.S.S., en el HECMNSXXI, en el servicio de Uveítis y en conjunto con el de Inmunología Clínica y Alergia, en un grupo de 33 pacientes que presentaban Uveítis con un componente inmunológico, a los cuales se dividió al azar en tres grupos según el tratamiento. Estudiando y vigilando su evolución, tiempo de remisión, grado de inflamación, dosis, tiempo promedio para la remisión, evolución de la agudeza visual y efectos adversos. Se encontró mejoría para los tres medicamentos sin embargo con discreta diferencia significativa para el tratamiento con Azatioprina.

Se considera a la uveítis como aquellos procesos auto o heteroinmunes, que comprometen cualquier componente interno del globo ocular, sin compromiso obligatorio del tracto uveal, aunque esto ocurra en la mayoría de los casos.

Se clasifica por el tiempo de evolución, o bien por el segmento del ojo que se encuentra involucrado, o también se le clasifica por su severidad, o en algunos casos es válido clasificarla por la estructura específica que se encuentra involucrada. La uveítis se considera un síndrome o un conjunto específico de síntomas y signos causados por una variedad de etiologías (1).

El término uveítis no solo se refiere a un proceso inflamatorio limitado al tracto uveal, sino a todo un proceso inflamatorio intraocular mediado por el sistema Inmunológico, cuando un huésped encuentra una proteína u otro inmunógeno reconocido como no propio se desencadenan procesos elaborados con el fin de protegerlo de posibles daños causados por

estos, sin embargo en ocasiones la respuesta inmune puede dar lugar a una enfermedad autoinmune.(1)

A medida que se conoce más la respuesta inmune su complejidad es mayor, así como la generación de la respuesta y la regulación de la misma.(1)

La generación de la respuesta inmune es el resultado de las complejas acciones derivadas de la respuesta con un antígeno que son: las humorales y las celulares.

Existen muchas interacciones celulares involucradas en la generación de la respuesta inmune, fundamentalmente son:

I.- Reconocimiento Ag por macrófagos y presentación a los LT (Macrófago LT)

II.- Producción de Ac como respuesta al Ag (LT-LB)

III.- Aumento o inhibición de la actividad de LT (LT-LT)

(2.3.4.5)

Regulación de la respuesta inmune

Debido a que el receptor antigénico de membrana del linfocito es el único determinado clonalmente, debe estar involucrado en la regulación celular, a través de interacciones entre receptores celulares con Ag o con factores dentro del propio receptor.(reconocimiento idiotipo -Anti idiotipo) por lo que se ha considerado a la expansión clonal dentro de la selección hecha por el Ag. La depleción del Ag por los receptores del linfocito funciona como una retroalimentación negativa para la expansión clonal, puede ser activada al remover el Ag cada vez que secreta el Ac o LT.

La depleción del Ag por los receptores de los linfocitos activa el circuito de retroalimentación negativa para la expansión clonal dirigida por Ac.

Otro nivel de control lo constituye el reconocimiento de determinantes antigénicos en los receptores de los linfocitos (idiotipos).

Además de los mencionados existe otro nivel de control mediado por LT supresoras con efecto del Ag específico y no específico, la interacción de Ag con LT supresora, da lugar a una molécula soluble supresora con especificidad en la región Y que puede combinarse con el Ag, además este factor puede ser absorbido en la superficie celular, de donde ha sido suprimido, llamándose LT Helper, este mecanismo es desconocido se cree que se debe a la existencia de un factor soluble liberado bajo circunstancias fisiológicas normales (10).

Tratamiento de uveítis con inmunomoduladores:

La uveítis al ser un proceso inflamatorio que puede afectar a las cámaras y segmentos del ojo, debido a que posee un componente inmunológico importante que puede dejar secuelas que limiten o supriman la función visual, por esto el tratamiento debe ser eficaz y agresivo con dosis adecuadas y teniendo en consideración la aparición y el grado de los efectos tóxicos de los fármacos utilizados (6,3).

Dentro de la patología ocular en la cual se ha estudiado el tratamiento efectivo con citotóxicos de forma importante es en el síndrome de Behcet (8).

En el estudio para el tratamiento de este síndrome, manejado tradicionalmente con esteroides, se percataron de que estos tratamientos en ocasiones eran refractarios y presentaban efectos adversos; en Massachusetts eye and ear Infirmary establecieron la necesidad de incluir medicamentos sistémicos inmunosupresores citotóxicos, en el tratamiento de las inflamaciones oculares que tuvieran refracción al tratamiento con esteroides, encontrando adecuados resultados con azatioprina, refiriendo que los pacientes con HLA B27 y uveítis anterior es más refractiva a los esteroides y es más frecuente que se requiera para su control terapia con inmunosupresores (11).

Otros autores como Philip refiere en el tratamiento de la coroiditis serpinginosa, que es un transtorno inflamatorio coroideo progresivo, y tiene curso variable, que la respuesta a los esteroides es incierta (12), y por otro lado reportan el uso de azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida y prednisona, donde se observó una rápida remisión de la enfermedad activa. Philip utilizó tres tipos de agentes, majando las siguientes dosis: ciclosporina 5 mg/kg/peso x día, Azatioprina 1.5 mg/kg/peso día, seguidos en ambos casos de esteroides, encontrando remisiones de la inflamación ocular (12).

Hassan Yazigi realizó otro estudio, para determinar si la azatioprina tenía algún efecto benéfico sobre la enfermedad ocular preexistente que puede evitar el desarrollo de un nuevo padecimiento y que es efectivo contra otras manifestaciones de la enfermedad, concluyendo que además es efectiva en el control de la enfermedad así como de su progresión especialmente en estas serias manifestaciones sistémicas y enfermedad de los ojos. Los autores manejaron las siguientes dosis de azatioprina 2.5 mg/kg/peso/día (8), y en general la

dosis indicada por diversos autores es de 2.0 a 2.5 mg/kg./día (9). En otras revisiones Chrisjan manejó de 1 a 1.5 mg/ kg/día (10).

Recordando que la azatioprina es un antimetabolito depresor de la médula ósea que parece resultar de la interferencia con el metabolismo de los ácidos nucleicos en las etapas que requieren para la onda de proliferación celular que sigue a la estimulación antigénica, así los análogos de purina con citotóxicos que destruyen las células linfoides estimuladas. Aun cuando es necesaria la síntesis de RNA mensajero continua con la síntesis sostenida de anticuerpos por células plasmáticas, estos análogos parecen tener menos efecto sobre este proceso que la síntesis de ácidos nucleicos en las células de proliferación, la inmunidad celular, así como las respuestas primarias y secundarias de los anticuerpos séricos tal vez sea bloqueada por estos citotóxicos (11).

La ciclofosfamida es un agente alquilante destruye las células linfoides proliferativas, pero también parece alquilar algunas células en reposo, las dosis indicadas son variables dependiendo de la experiencia de quien los administra (11,9).

Por otro lado los glucocorticoides (Prednisona) tienen la propiedad de reducir de modo notable las manifestaciones inflamatorias, esto se debe a sus efectos de concentración distribución y función de los leucocitos periféricos, así como a la inhibición de la fosfolipasa A2, después de una sola dosis de glucocorticoides de acción breve, la concentración de neutrófilos se eleva, mientras que los linfocitos (células B y T), monocitos, eosinófilos y basófilos en la circulación disminuye en cantidad, el incremento de los neutrófilos se debe en parte al incremento del flujo de entrada a partir de la médula ósea, como a la menor migración a partir de los vasos sanguíneos, lo que reduce la cantidad de células en el sitio de la inflamación, la reducción en la cantidad de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos en la circulación, es resultado del movimiento del lecho vascular al tejido linfoide. Inhiben las funciones de los macrófagos tisulares y leucocitos, la propiedad para responder a antígenos y mitógenos es reducida. Los Linfocitos producen menos Interleucina 2, se afectan las respuestas del complemento, de esta forma descrita anteriormente es como los corticoides también actúan como inmunomoduladores, sin embargo cuentan con la desventaja de que de que presentan efectos adversos, en ocasiones graves (11).

Debido a lo anteriormente descrito se pretende mostrar los resultados de los autores del manejo con inmunosupresores (Azatioprina y ciclofosfamida) en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias del ojo, como una respuesta a la necesidad de utilizar medicamentos por tiempos prolongados con gran eficacia y con los menores efectos adversos.

JUSTIFICACION

La uveítis es una enfermedad ocular que presenta en un 1 %, del total de la patología ocular de las cuales las de etiología autoinmune son de un 20%,y el tratamiento convencional de estas es a base de esteroides tópicos y sistémicos encontrando una alta incidencia de efectos adversos y colaterales, tiempo determinado de aproximadamente 5 a 6 semanas para la respuesta, lo que determina un retraso en la mejoría, así como procesos infecciosos agregados, por lo que es necesario buscar nuevos tratamientos para evitar o disminuir al menos dichas desventajas del tratamiento convencional, es por esto que los autores del presente trabajo estudian una opción para el tratamiento de las uveítis autoinmunes basadas en medicamentos inmunosupresores.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La inmunosupresión temprana con azatioprina ó ciclofosfamida controlará la uveítis autoinmune en forma eficaz y en menor tiempo que el manejo convencional con prednisona tópico y sistémico?.

VI.- HIPÓTESIS

La terapéutica ya sea con azatioprina ó ciclofosfamida será más eficaz para el tratamiento de la uveítis autoinmune que la terapéutica con el manejo convencional con prednisona tópica o sistémica?

VII.-OBJETIVOS

Determinar que terapéutica es más efectiva para el tratamiento de la uveítis autoinmune, si la ciclofosfamida ó la azatioprina ó la prednisona, siendo este último la terapéutica convencional

JUSTIFICACION

La uveítis es una enfermedad ocular que presenta en un 1 %, del total de la patología ocular de las cuales las de etiología autoinmune son de un 20%,y el tratamiento convencional de estas es a base de esteroides tópicos y sistémicos encontrando una alta incidencia de efectos adversos y colaterales, tiempo determinado de aproximadamente 5 a 6 semanas para la respuesta, lo que determina un retraso en la mejoría, así como procesos infecciosos agregados, por lo que es necesario buscar nuevos tratamientos para evitar o disminuir al menos dichas desventajas del tratamiento convencional, es por esto que los autores del presente trabajo estudian una opción para el tratamiento de las uveítis autoinmunes basadas en medicamentos inmunosupresores.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La inmunosupresión temprana con azatioprina ó ciclofosfamida controlará la uveítis autoinmune en forma eficaz y en menor tiempo que el manejo convencional con prednisona tópico y sistémico?.

VI.- HIPÓTESIS

La terapéutica ya sea con azatioprina ó ciclofosfamida será más eficaz para el tratamiento de la uveítis autoinmune que la terapéutica con el manejo convencional con prednisona tópica o sistémica?

VII.-OBJETIVOS

Determinar que terapéutica es más efectiva para el tratamiento de la uveítis autoinmune, si la ciclofosfamida ó la azatioprina ó la prednisona, siendo este último la terapéutica convencional

JUSTIFICACION

La uveítis es una enfermedad ocular que presenta en un 1 %, del total de la patología ocular de las cuales las de etiología autoinmune son de un 20%,y el tratamiento convencional de estas es a base de esteroides tópicos y sistémicos encontrando una alta incidencia de efectos adversos y colaterales, tiempo determinado de aproximadamente 5 a 6 semanas para la respuesta, lo que determina un retraso en la mejoría, así como procesos infecciosos agregados, por lo que es necesario buscar nuevos tratamientos para evitar o disminuir al menos dichas desventajas del tratamiento convencional, es por esto que los autores del presente trabajo estudian una opción para el tratamiento de las uveítis autoinmunes basadas en medicamentos inmunosupresores.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La inmunosupresión temprana con azatioprina ó ciclofosfamida controlará la uveítis autoinmune en forma eficaz y en menor tiempo que el manejo convencional con prednisona tópico y sistémico?.

VI.- HIPÓTESIS

La terapéutica ya sea con azatioprina ó ciclofosfamida será más eficaz para el tratamiento de la uveítis autoinmune que la terapéutica con el manejo convencional con prednisona tópica o sistémica?

VII.-OBJETIVOS

Determinar que terapéutica es más efectiva para el tratamiento de la uveítis autoinmune, si la ciclofosfamida ó la azatioprina ó la prednisona, siendo este último la terapéutica convencional

VIII- MATERIAL PACIENTES Y METODOS

1.- Diseño del estudio: Ensayo clínico experimental.

2.- Universo de trabajo: Pacientes de cualquier género de 16 a 65 años, atendidos de octubre 1999 a febrero 2000 por el servicio de Oftalmología e Inmunología clínica y Alergia que tengan diagnóstico de uveítis autoinmune manejándose con diferentes esquemas de inmunosupresión temprana.

Sitio: Servicios de Oftalmología e Inmunología clínica y Alergia del H.E.C.M.N. SIGLO XXI. Desde Octubre de 1999.

3.- Descripción de las variables:

VARIABLES INDEPENDIENTES

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Ciclofosfamida. es un agente alquilante destruye las células linfoides proliferativas, pero también parece alquilar algunas células en reposo, las dosis indicadas son variables dependiendo de la experiencia de quien los administra.

Dosis única 500 mg IV . Seguidos de grageas de 50 mg, inicio de 20 a 40 mg/kg/día posteriormente vía oral 150 mg x día. (11)

Azatioprina. Es un antimetabolito depresor de la médula ósea que parece resultar de la interferencia con el metabolismo de los ácidos nucleicos en las etapas que requieren para la onda de proliferación celular que sigue a la estimulación antigénica, así los análogos de purina con citotóxicos que destruyen las células linfoides estimuladas. Aun cuando es necesaria la síntesis de RNA mensajero continua con la síntesis sostenida de anticuerpos por células plasmáticas, estos análogos parecen tener menos efecto sobre este proceso que la síntesis de ácidos nucleicos en las células de proliferación, la inmunidad células así como las

respuestas primarias y secundarias de los anticuerpos séricos tal vez sea bloqueada por estos citotóxicos. (II)

Dosis: Comprimidos de 50 mg .La dosis es de 2.5 a 5 mg/kg/día.

Prednisona: 1 a 1.5mg/kg/día. (II)

Efectos colaterales y adversos:

Azatioprina:

Ocurren exantemas cutáneos, fiebre medicamentosa, náusea, vómito, y en ocasiones diarrea, de modo ocasional ocurre disfunción hepática que se manifiesta con aumento de la fosfatasa alcalina e ictericia leve.

Malestar general,escalofríos,dolores musculares, artralgias, disfunción renal e hipotensión, pancreatitis, colitis, diverticulitis y perforación intestinal.

Se presenta a nivel del laboratorio leucopenia general, granulocitopenia y linfocitopenia reversible, incremento del volumen globular medio y hemoglobina, en ocasiones anemia megaloblástica

Ciclofosfamida:

Malestar general, náusea, vómito, lesiones de la médula ósea, alteraciones del cuadro hemático, caída de pelo, leucopenia, inflamación vesical, hematuria, posee acciones carcinogénicas, mutagénicas y teratogénicas

Prednisona:

Síndrome de Cushing yatrógeno

La apariencia de la cara se altera, tornándose redonda, hinchada y pletórica. Las grasas tienden a redistribuirse desde los miembros al torso y al rostro.

Puede aumentar o aparecer acné y son notables el insomnio y el aumento del apetito, así como un aumento en el crecimiento de vello fino en muslos y tronco así como en cara.

La continua degradación de proteínas y desviación de los aminoácidos a la producción de glucosa, incrementa la necesidad de insulina, y durante algún período aumento de peso, desgaste muscular y adelgazamiento de la piel, con estrías y equimosis, hiperglicemia y finalmente desarrollo de osteoporosis, diabetes y necrosis aséptica de la cadera

alteraciones mentales como psicosis.

Procesos infecciosos. principalmente bacterianos y micóticos.

Desarrollo de cataratas por opacidad de cápsula posterior.

Úlcera péptica

Hipertensión arterial.(II)

Estado oftalmológico y sistémico al inicio del tratamiento

Edad

Sexo

Ocupación

Lugar de origen

Lugar de residencia

Estudios paraclínicos previos

Tratamiento inicial

Evolución

Estudios paraclínicos subsecuentes

Estado oftalmológico y sistémico al término del tratamiento

Tiempos de respuesta al tratamiento

Resultados de acuerdo con el análisis estadístico más adecuado

VARIABLES DEPENDIENTES

LA AGUDEZA VISUAL

Disminuye por celularidad acuosa o aumento de la densidad vitrea, y/o edema macular.
SE REGISTRARA COMO APARECE EN LA CARTILLA DE SNELLEN

cuenta dedos Y

Cuenta dedos	(0.1)
20/400	(0.1)
20/200	(0.2)
20/100	(0.3)
20/80	(0.4)
20/60	(0.5)
20/50	(0.6)
20/40	(0.7)
20/30	(0.8)
20/25	(0.9)
20/20	(1.0)

SIGNOS Y SINTOMAS.

MARCO TEORICO

UVEITIS Es la inflamación de la túnica media vascular del ojo llamada uvea.

Se clasifica:

tiempo de evolución: aguda instalación de dos a seis semanas y crónica duración mayor a seis semanas.

localización anatómica: uveítis anterior, iritis o iridociclitis, uvea intermedia parsplanitis, y uveítis posterior vitreitis.

severidad: Granulomatosa y no granulomatosa.(6)

DOLOR

Se debe al espasmo ciliar por estimulación de las ramas del trigémino

FOTOFOBIA Es el dolor causado por estímulos luminosos , se observa con queratitis, iritis e iridociclitis.

INYECCIÓN CILIAR Se manifiesta como un anillo de vasos episclerales dilatados que irradian alrededor del limbo, con aspecto violáceo y visible a través de la conjuntiva, excepto en los vasos profundos, dejando ver el anillo mencionado.

MIOSIS PUPILAR:

Ocurre de manera típica en la iritis por irritación del iris causa liberación de prostaglandinas y miosis , el reflejo axonal causado por irritación del V par y sus terminales puede dar lugar a vasodilatación y constricción pupilar subsecuente.

QUERATOPATIA EN BANDA

La iridociclitis crónica, especialmente en niños puede dar lugar a queratopatía en banda, son depósitos de calcio en la capa de Bowman inicia en el limbo a la altura del meridiano de las tres y de las nueve, el límite limbico es prominente y se dispersa hacia el centro mostrando en ocasiones agujeros oscuros y redondos dentro de la misma opacidad, lo que le confiere el aspecto de queso suizo (6).

PRECIPITADOS QUERATICOS

Los acumulos de células inflamatorias depositadas en la superficie interna de la córnea que provienen del acuoso se llaman precipitados queráticos.

Una alteración del endotelio puede acelerar su formación las células precipitadas, por lo regular, se encuentran en el sector inferior en formación lineal vertical llamada línea de Turk, o en disposición triangular con vértice superior llamada triángulo de Arlt (6) o bien en forma de huso vertical o de kruckemberg(6) debido a la convección de la corriente de acuoso en la cámara anterior, que se incrementa a través de su paso por el iris tibio y disminuye en la córnea fría (6).

Las células que precipitan representan la composición de las encontradas en el acuoso, por lo tanto las células de inflamación crónica como macrófagos, linfocitos y células plásmáticas predominan sobre los leucocitos polimorfonucleares.

Junto a los precipitados queráticos puede observarse fibrina, el color es demostrativo, los KP frescos tienden a ser blancos y redondeados, mientras que los antiguos pueden ser pigmentados y difusos, en ocasiones puede observarse que la capa de Descemet puede cubrir los KP antiguos impartiendo aspecto glaseado a las células. Los KP antiguos pueden presentar límites irregulares (6).

FLARE EN CÁMARA ANTERIOR.

Normalmente el acuoso se observa ópticamente vacío al paso del haz luminoso (6), la visibilidad de un exudado o trasudado proteico da lugar a la observación de un fenómeno de tyndall, que se conoce como flare acuoso.

El grado de flare se mide graduando el haz de luz de la lámpara de hendidura a una anchura de 2 mm en dirección oblicua al plano del iris, la visualización de los detalles permite su graduación, como lo han descrito Hogan y colaboradores desde 1959 (3,6).

FLARE	DESCRIPCION
0	AUSENCIA DE FLARE
1	FLARE LEVE
2	FLARE MODERADO IRIS Y CRISTALINO CON DETALLES CLAROS
3	FLARE MARCADO IRIS Y CRISTALINO CON DETALLES MARCADOS
4	FLARE INTENSO ACUOSO FIJO COAGULADO CON ABUNDANTE FIBRINA

Las células del acuoso usualmente indican inflamación activa del iris y cuerpo ciliar varían desde células pequeñas hasta 3 o 4 veces su tamaño, las células grandes corresponden a depósitos de macrófagos y linfocitos, las pequeñas a linfocitos solos, existe predominio de monocitos y linfocitos los polimorfonucleares pueden verse en uveítis con hipópion (3,6).

CÉLULAS POR CAMPO	GRADO DE CELULARIDAD
0	NO HAY CELULARIDAD
1 A 2	CÉLULAS ESCASAS
3 A 7	CELULAS OCASIONALES
7 A 10	1*
10 A 15	1 A 2*
15 A 20	2*
20 A 50	4*(11)

Las células deben ser contadas no estimadas , afin de hacer graduación reproducible. La persistencia de 1 a 2 células no indica inflamación activa en ausencia de otros síntomas y en ocasiones es imposible eliminar por completo la celularidad.

HAZE VÍTREO VALORADO POR OFTALMOSCOPIA DIRECTA

GRADO	DESCRIPCIÓN
0	SIN OPACIDADES
1	ALGUNAS DIFUSAS FINAS CON CÉLULAS VISIBLES EN LAMPARA DE HENDIDURA (NO CON DIRECTO). FONDO CLARAMENTE VISIBLE
2	FINAS DIFUSAS FONDO OSCURECIDO AGUDEZA VISUAL DE 20/40 A 20/60
3	MUCHAS OPACIDADES CON BORRAMIENTO MARCADO DEL FONDO DE OJO AV DE 20/80 A 20/200
4	OPACIDADES DENSAS QUE NO PERMITEN VALORAR FONDO DE OJO

SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se estimo el tamaño de la muestra de la siguiente forma:

Se sabe através de la información del archivo del SIMO del HECMNSXXI que la consulta de oftalmología es de aproximadamente 3284 por mes en la CE de oftalmología (Urgencias, turno vespertino y matutino) y que de estas se sabe 32 consultas son con diagnóstico de uveítis de las cuales el 20% son de origen autoinmune por lo tanto:

	POR MES	POR 5 MESES (de Oct-Feb)	TASA (TOT DE OFT:/UVEITIS)	%
TOTAL EN OFTALMOLOGIA	3284	16420	0.0097	0.9744
TOTAL DE UVEITIS	32	160		
DATOS CONOCIDOS				
PREDNISONA	60%			
AZATIOPRINA	45%			
CICLOFOSFAMIDA	35%			

Con base a los revisión de la población o el estudio descriptivo usando el muestreo al azar:

Población de uveítis en 5 meses: 160

Porcentaje de uveítis autoinmune: 20%

Error aceptable: 8%

Nivel de confiabilidad	Tamaño de la muestra
80%	16
90%	25
95%	34
99%	50
99.9%	69
99.99%	82

Para Prednisona:

Total de la población de uveítis: 160

eficacia del medicamento: 60%

Error aceptable: 10%

Nivel de confiabilidad	Tamaño de la muestra
80%	2
90%	3
95%	4
99%	6
99.9%	10
99.99%	13

Para azatioprina:

Total de pacientes: 160

Frecuencia esperada: 45%

Error aceptable: 10.0%

Nivel de confiabilidad	Tamaño de la muestra
80%	3
90%	5
95%	7
99%	12
99.9%	19
99.99%	26

Para Ciclofosfamida:

Total de pacientes: 160

Frecuencia esperada: 35%

Error aceptado: 10%

Nivel de confiabilidad	Tamaño de la muestra
80%	6
90%	9
95%	13
99%	21
99.9%	32
99.99%	41

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

- 1.- Pacientes atendidos en el servicio de Oftalmología del Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional SXXI del IMSS con diagnóstico de uveítis anterior, intermedia o posterior.
- 2.- Sexo femenino o masculino de 16 a 65 años
- 3.- Pacientes con resultados para toxoplasmosis, toxocariasis, histoplasmosis, cisticercosis, y a estudio paraclínico inmunológicos que demuestren una etiología específica de tipo autoinmune.
- 4.- Pacientes con estudios positivos a marcadores de la respuesta inmune inespecífica, como Factor reumatoide, proteína C reactiva, Sm, La, Ro, ANA, ADNA
- 5.- Pacientes con diagnóstico de uveítis autoinmune asociada a patología sistémica autoinmune como Síndrome de Vogt Koyanagi Harada, enfermedad de Behcet, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, epitelopatía placoide multifocal posterior aguda, síndromes uveomeningeos.

Criterios de no inclusión:

- Agudeza visual menor a Percepción de Luz
- Diagnóstico equivocado.

Criterios de exclusión:

- 1.- Complicaciones: Tumor, insuficiencia renal o hepática, embarazo.
- 2.- Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida, infecciones virales (Como Uveítis por Herpes simple o por Citomegalovirus).

PROCEDIMIENTOS:

- * Los pacientes candidatos para participar en el estudio serán seleccionados por el servicio de oftalmología, a través del servicio de uveítis y del médico a cargo de esta consulta, quien determinará si por el tipo de signos y síntomas así como de sus resultados de laboratorio se determine diagnóstico de uveítis autoinmune que requiera de manejo conjunto con el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, que acudan a consulta de noviembre de 1999 en adelante, los cuales en forma conjunta se les manejará tratamiento con inmunosupresores. Anexo 1
- * Se revisaran cuidadosamente los expedientes por los médicos de base y médicos residentes del servicio de Oftalmología, con la historia clínica, revisión sistémica y paraclínicos. Anexo 2
- * A los pacientes seleccionados se les invitará a participar en el estudio con los diferentes esquemas de tratamiento inmunosupresor, se les explicará los riesgos y beneficios de los mismos y se les solicitará consentimiento por escrito, esto se le solicitará al acudir a su consulta de Inmunología Clínica y Alergia. Anexo 5
- * Se asignaran de manera aleatoria a cualquiera de los 3 grupos de tratamiento
- * Se registrarán y se valorarán los aspectos clínicos tanto oftalmológicos como inmunológicos según los anexos 1, 2, 3 y 4.
- * Las observaciones serán en forma ciega y por dos observadores independientes y se valorará el coeficiente Kappa para evaluar la concordancia entre observadores.
- * Se realizarán las valoraciones el día 0, a la semana del tratamiento, a las 2, 4 y 6 semanas y se registrarán en cada uno de los aspectos que se citan en los anexos.
- * Se registrarán según el anexo 2 los aspectos de laboratorio según la patología inmunológica.
- * Se registrarán también los efectos adversos que se presentaron según las semanas mencionadas. Anexos 3 Y 4

- * A los pacientes con tratamiento con prednisona oral, se les dará el medicamento y se le indicará que en cada consulta deberán presentar los envases de las tabletas para corroborar el uso de las mismas, así como en los pacientes con tratamiento con azatioprina.
- * En el caso de la ciclofosfamida la dosis inicial será administrada por vía intravenosa supervisada y aplicada en el servicio de Inmunología clínica y Alergia. Posteriormente también se les solicitará a los pacientes que traigan consigo los envases usados de sus medicamentos.
- * Para el tratamiento con prednisona el esquema es el siguiente 1mg/kg/día por 7 días y posteriormente dosis de reducción de 5 mg por semana. El medicamento será proporcionado por el servicio de Oftalmología.
- * Para el tratamiento con azatioprina la dosis será de 2.5 mg/kg/día, los medicamentos serán proporcionados por el servicio de Inmunología clínica y Alergia.
- * Para el tratamiento con ciclofosfamida la dosis inicial será administrada en el servicio de Inmunología Clínica y Alergia por vía intravenosa 500 mg DU. y posteriormente una dosis de 20 a 40 mg/kg/día.
- * En estos dos últimos grupos se les realizará pruebas de Función hepática y renal al inicio y a las 4 semanas de tratamiento , con el objeto de determinar su evolución.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizará estadística descriptiva con promedio de desviación estándar para la agudeza visual.

El dolor se calculará por frecuencias

El grado inflamación de la cámara anterior y posterior se evaluará de acuerdo al grado de celularidad y se estimará chi-cuadrado.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Humanos: Médicos de base oftalmología e inmunología así como residentes de oftalmología

Materiales: Lámpara de hendidura, cartilla de Snellen, oftalmoscopia indirecta, oftalmoscopia directa, lente de tres espejos, pluma y papel. expedientes médicos, medicamentos azatioprina, ciclofosfamida y prednisona.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Octubre 1999: Recabar los expedientes y revisarlos seleccionando los signos clínicos para valorar el estado oftalmológico del paciente posterior al tratamiento y si cumplen con los requisitos. Se inicia tratamiento.

Enero y febrero 2000: se enlistará a los pacientes registrando su número de afiliación y su evaluación y los resultados con cada medicamento y la dosis con la que se obtuvo mejoría o no.

Marzo 2000 análisis y conclusiones.

ANEXO 1

Nombre
No. de afiliación
Edad
Sexo
Ocupación
Lugar de origen
Lugar de residencia

Tratamiento empleado

Fecha de revisión por primera vez

Estado oftalmólogo

Agudeza visual

OD

OI

Segmento anterior

OD

OI

Fondo de ojo

OD

OI

fecha: día ____ semana ____

VALORACION DE LA INFLAMACION EN CAMARA ANTERIOR

FLARE	DESCRIPCION	
0	AUSENCIA DE FLARE	
1	FLARE LEVE	
2	FLARE MODERADO IRIS Y CRISTALINO CON DETALLES CLAROS	
3	FLARE MARCADO IRIS Y CRISTALINO CON DETALLES MARCADOS	
4	FLARE INTENSO ACUOSO FIJO COAGULADO CON ABUNDANTE FIBRINA (11)	

fecha: dia: ____ semana: ____

CELULARIDAD EN CAMARA ANTERIOR

CÉLULAS POR CAMPO	GRADO DE CELULARIDAD	
0	NO HAY CELULARIDAD	
1 A 2	CELULAS ESCASAS	
3 A 7	CELULAS OCASIONALES	
7 A 10	1*	
10 A 15	1 A 2*	
15 A 20	2*	
20 A 50	4*(11)	

fecha: dia ____ semana: ____

HAZE VÍTREO VALORADO POR OFTALMOSCOPIA DIRECTA

GRADO	DESCRIPCIÓN	
0	SIN OPACIDADES	
1	ALGUNAS DIFUSAS FINAS CON CÉLULAS VISIBLES EN LAMPARA DE HENDIDURA NO CON DIRECTO. FONDO CLARAMENTE VISIBLE	
2	FINAS DIFUSAS FONDO OSCURECIDO AGUDEZA VISUAL DE 20/40 A 20/60	
3	MUCHAS OPACIDADES CON BORRAMIENTO MARCADO DEL FONDO AV DE 20/80 A 20/200	
4	OPACIDADES DENSAS QUE NO PERMITEN VALORAR FONDO DE OJO	

fecha: dia: _____ semana: _____

ANEXO 2
VALORACION INMUNOLOGICA

Fecha: _____

PRUEBA BASAL	NORMAL	ANORMAL	OBSERVACIONES
Glucosa			
Urea			
Creatinina			
B.H.			
IgM			
IgG			
IgA			
IgE			
CD4			
CD8			
CMV			
TOXOPLASMA			
TOXOCARA			
Cisticerco			
VDRL			
Histoplasma			
VDRL			
PCR			
FR			
V.S.G.			
Sm			
Ro			
La			
C3			
C4			
Prot. Tot.			
TSH,T3,T4			
PFH			
PFR			
OTROS			

ANEXO 3
EFFECTOS ADVERSOS

EFFECTOS ADVERSOS	CICLOFOSFAMIDA	AZATIOPRINA	PREDNISONA
HEMATOLOGICOS			
ENDOCRINOLOGICOS			
OSEOS			
NEUROLOGICOS			
GASTROENTEROLOGICOS			
INMUNOLOGICOS			
OTROS			

fecha: dia: _____ semana: _____

ANEXO 4
PROCESOS INFECCIOSOS

TRATAMIENTO	PROCESOS INFECCIOSOS	SI ESPECIFICAR	NO	NO DE SEMANA
CICLOFOSFAMIDA				
AZATIOPRINA				
PREDNISONA				

ANEXO 5
HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar y Fecha: _____

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado” _____ ”

Registrado ante el comité Local de Investigación con el número _____

El objetivo de este estudio es: _____

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: _____

Declaró que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos e inconvenientes molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio que son los siguientes: _____

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme en el momento que yo decida sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto.

El investigador me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial, también se ha comprometido a proporcionarme información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a la permanencia en el mismo.

Nombre y Firma del paciente

Nombre y firma , matricula del Investigador principal.

Testigo

Testigo

R E S U L T A D O S

CONCENTRADO DE RESULTADOS OBTENIDOS DE LOS 33 PACIENTES CON UVEITIS TRATADOS CON INMUNOSUPRESORES

Nombre	edad	sexo	TX	INF. CA. D. O	INF. CA. S-6	INF. CA. D. O	INF. CP. S-6	DOL. -O	DOL. S-6	EFFECTOS	DX	T.R.	AV. O. OD	AV-O OI	AV-F OD	AV-F OI
1.-R.G.C	72	F	AZA	2	1	0	0	1	0	NO	INESP.	12	1	0.1	1	0.3
2.-A.M	73	F	AZA	0	0	1	1	0	0	NO	INESP.	8	0.3	0.8	0.3	0.8
3.-Q.V.S.	28	M	AZA	1	0	0	0	0	0	NO	INESP.	1	0.3	0.3	0.4	0.4
4.-A.G.L.	46	F	PRD	0	0	3	2	0	0	NO	INESP.	1	0.1	1	0.9	1
5.-V.T.L.	58	F	AZA	2	0	0	0	1	0	NO	INESP.	1	1	0.1	1	0.3
6.-L.L.M.	28	F	PRD	3	0	1	0	0	0	OSTEOPENIA, PIROSIS	INESP.	1	0.5	0.2	0.8	1
7.-E.M.M.	31	F	PRD	2	0	0	0	0	0	CATARATAS .I.V.U.	INESP.	4	1	0.3	1	0.3
8.-D.J.F	36	M	PRD	3	0	0	0	0	0	NO	INESP.	8	0.1	0.1	0.1	0.1
9.-P.G.M.	38	F	PRD	2	0	1	1	0	0	NEUTROPENIA	TOXOP	20	1	0.9	1	1
10.-F.F.L.	43	F	PRD	2	1	NV	NV	0	0	NO	TOXOP	8	1	0.1	1	0.1
11.-F.L.V.	22	M	PRD	3	2	3	2	0	0	NEUTROPENIA	TOXOP	16	0.1	0.8	0.1	0.1
12.-J.R.R.	51	M	PRD	2	1	3	1	0	0	NO	INESP.	12	0.5	0.1	1	0.2
13.-C.R.V.	28	F	RDTG	2	0	3	2	0	0	NO	TOXOP	4	0.1	0.9	1	1
14.-O.G.L.	48	F	AZA	1	0	0	0	1	0	NO	TOXOP	1	0.8	0.9	0.8	0.9
15.-L.D.E.	23	F	PRD	2	0	0	0	0	0	SX CUSHING, HERPES	INESP.	4	0.5	0.4	0.5	0.4
16.-L.D.E.	23	F	AZA	3	0	0	0	0	0	NO	INESP.	20	0.4	0.7	0.8	0.8
17.-G.C.R.	67	F	AZA	2	0	0	0	1	0	NO	TOXOP	8	1	0.1	1	0.1
18.-Q.V.M.	46	F	AZA	1	0	0	0	0	0	NO	INESP.	2	1	0.8	1	0.8
19.-S.T.P.	37	M	AZA	3	1	3	2	0	0	NO	TOXOP	8	0.1	1	0.3	1
20.-P.G.M.F	38	F	PRD	2	0	0	0	1	0	NEUTROPENIA	TOXOP	12	0.9	0.9	1	1
21.-P.H.F	70	M	PRD	2	1	NV	NV	1	0	HIPERGLICEMIA	INESP.	8	0.4	1	0.4	1
22.-P.H.F	70	M	AZA	1	0	NV	NV	1	0	NO	INESP.	4	0.1	0.1	0.4	0.2
23.-R.M.S.	31	M	AZA	3	1	0	0	0	0	NO	TOXOP	12	0.7	0.8	0.9	0.8
24.G.M.	19	f	CF	3	2	0	0	0	0	NO	VKH	8	0.3	0.2	0.3	0.2
25.-B.N.C.	70	F	AZA	2	0	0	0	1	0	NO	TOXOP	2	1	0.1	1	0.1
26.-M.L.M.	46	M	AZA	3	1	3	1	1	0	NO	INESP.	2	0.8	0.9	1	1
27.-H.B.N.	28	M	PRD	1	0	2	0	1	0	NO	HISTOP.	12	0.1	1	1	1
28.-P.S.I.	51	F	PRD	3	1	0	0	1	0	RECIDIVO Y OSTEOPENIA	EPIE.	8	0.1	0.1	0.5	0.5
29.-R.H.A.	28	F	AZA	2	1	1	0	0	0	NO	INESP.	4	0.1	0.1	0.1	0.1
30.-P.S.H.	32	F	CF	3	1	2	1	1	0	NO	VKH	7	0.3	1	0.3	1
31.-E.H.D.	26	M	CF	2	1	0	0	0	0	NO	VKH	9	0.1	1	0.5	1
32.-R.V.R.	34	M	CF	2	2	1	1	0	0	NO	INESP.	5	0.5	0.5	0.5	0.5
33.-J.L.	42	M	PRD	2	1	1	0	0	0	NO	INESP.	8	0.5	0.5	0.5	0.5

T.R. TIEMPO DE REMISION AV D.O AGUDEZA VISUAL DIA CERO

INF. CA D.O INFLAMACION CAMARA ANTERIOR DIA 0

ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS

TAMAÑO DE LA MUESTRA: Se estudiaron 33 pacientes , de los cuales se encuentran distribuidos por tratamiento como se registra en la tabla 1

TRATAMIENTO ADMINISTRADO: Se selecciono el tratamiento a cada paciente al azar resultando discreta diferencia entre el número de casos tratado con prednisona y con azatioprina, y un número menor de casos con ciclofosfamida, se registró por frecuencia.

TRATAMIENTO		
<i>Tabla 1</i>		
	<i>FRECUENCIA</i>	<i>PORCENTAJE</i>
<i>AZATIOPRINA</i>	14	42.4%
<i>PREDNISONA</i>	15	45.5%
<i>CICLOFOSFAMIDA</i>	4	12.1%
<i>TOTAL</i>	33	100%

ANALISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA ESTUDIADA:

Observamos predominio del género femenino, con una edad media de 41.818 años. Diagnóstico etiologico más frecuente se determinó por frecuencias y porcentajes.

GENERO		
<i>Tabla 2</i>		
	<i>FRECUENCIA</i>	<i>PORCENTAJE</i>
<i>MASCULINO</i>	13	39.4%
<i>FEMENINO</i>	20	60.6%
<i>TOTAL</i>	33	100%

EDAD							
<i>Tabla 3</i>							
	<i>N</i>	<i>RANGO</i>	<i>MINIMO</i>	<i>MAXIMO</i>	<i>MEDIA</i>	<i>DESV. TIPICA</i>	<i>VARIANZA</i>
	<i>ESTADIS-TICO</i>	<i>ESTADIS-TICO</i>	<i>ESTADIS-TICO</i>	<i>ESTADIS-TICO</i>	<i>ESTADIS-TICO</i>	<i>ESTADIS-TICO</i>	<i>ESTADISTICO</i>
<i>EDAD</i>	33	54.0	19.0	73.0	41.818	16.448	270.528
<i>N VALIDO</i>	33						

DIAGNOSTICOS		
<i>Tabla 4</i>		
<i>DIAGNOSTICO</i>	<i>FRECUENCIAS</i>	<i>PORCENTAJE</i>
<i>TOXOPLASMOSIS</i>	10	31.2%
<i>V.K.H</i>	3	9.3%
<i>INESPECIFICADOS</i>	19	59.3%
<i>TOTAL</i>	32	100%

AGUDEZA VISUAL:

Se realizó análisis de varianza de dos factores, con respecto a la agudeza visual:

tiempo y tratamiento encontrándose lo siguiente:

Para el ojo derecho e izquierdo al final de los 3 tratamientos, la diferencia no fue significativa para agudeza visual, como se muestra en las siguientes tabla 5-8.

OJO DERECHO TIEMPO DE EVALUACION SEMANA 1 TRATAMIENTO CON AZATIOPRINA.

Tabla 5	N		RANGO		MINIMO		MAXIMO		MEDIA		DESV. TIP.	VARIANZA
	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ERROR TIPICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO
AGUDEZA VISUAL	14	.7	.3	1.0	.786	7.549E	.282	7.978E-02				
N válido (según lista)	14											

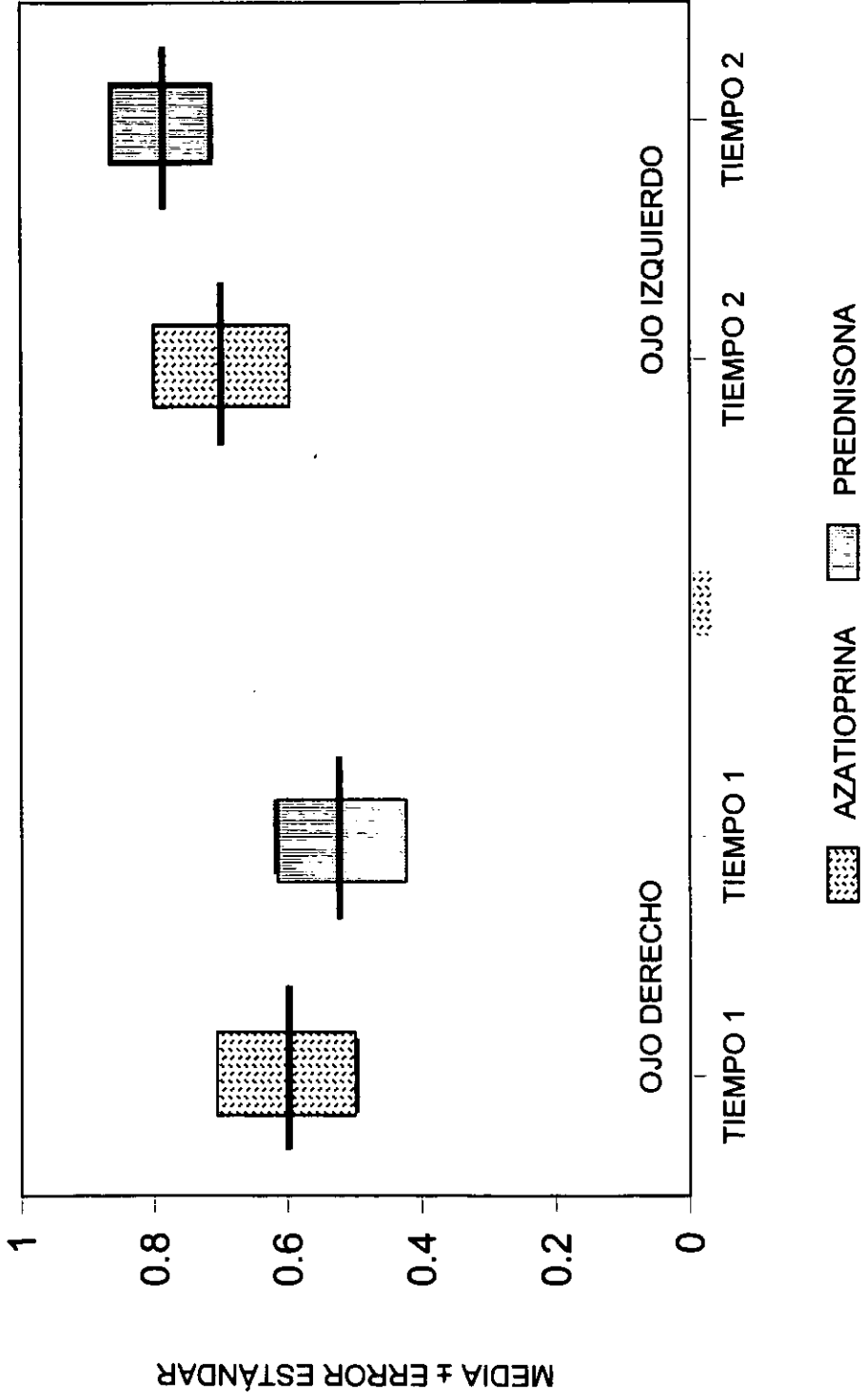
OJO IZQUIERDO TIEMPO DE EVALUACION SEMANA 6 CON TRATAMIENTO CON AZATIOPRINA.

Tabla 6	N		RANGO		MINIMO		MAXIMO		MEDIA		DESV. TIPICA	VARIANZA
	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ERROR TIPICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO
AGUDEZA VISUAL	14	.9	.1	1.0	.536	.107	.399	.159				
N válido (según lista)	14											

OJO DERECHO TIEMPO DE EVOLUCION ULTIMA SEMANA TRATAMIENTO CON PREDNISONA. Tabla 7

Tabla 7	N		RANGO		MINIMO		MAXIMO		MEDIA		DESV. TIPICA	VARIANZA
	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ERROR TIPICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO
AGUDEZA VISUAL	13	.9	.1	1.0	.700	.101	.365	.133				
N válido (según lista)	13											

EVOLUCIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL EN LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS DE LA UVEITIS AUTOINMUNE



OJO IZQUIERDO TIEMPO DE EVOLUCION 6 SEMANA TRATAMIENTO CON PREDNISONA.

Tabla 8	N	RANGO	MINIMO	MAXIMO	MEDIA		DESV. TIPICA	VARIANZA
	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO	ERROR TIPICO	ESTADIS-TICO	ESTADIS-TICO
AGUDEZA VISUAL N válido (según lista)	13 13	.9	.1	1.0	.569	.117	.423	.179

VALORACIONES DE LAS CAMARAS DEL OJO

Tabla 9	CAMARA ANTERIOR	CAMARA POSTERIOR
N VALIDOS	33	30
PERDIDOS	0	3

ANALISIS COMPARATIVO DE LA EVOLUCION DE LA INFLAMACION CON LOS TRES TRATAMIENTOS INMUNOSUPRESORES ADMINISTRADOS EN LOS PACIENTES CON UVEITIS AUTOINMUNE

TABLA DE FRECUENCIAS EN CAMARA ANTERIOR

TIEMPO			
Tabla 10			
	DIA 0	SEMANA 1	TOTAL
CAMARA ANTERIOR			
0	2	18	20
+	5	12	17
++	16	3	19
+++	10	0	10
TOTAL	33	33	66

TABLA DE CONTINGENCIA CHI CUADRADO PARA LA CAMARA ANTERIOR

	VALOR	gl	Sig. asint (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	34.577	3	.000
Razón de verosimilitud	41.321	3	.000
Asociación lineal por lineal	32.158	1	.000
N. de casos válidos	66		

TABLA DE FRECUENCIAS DE LA CAMARA POSTERIOR

TIEMPO			
<i>Tabla 11</i>			
	DIA 0	SEMANA 1	TOTAL
CAMARA POSTERIOR			
0	16	20	36
+	6	6	12
++	2	4	6
+++	6	0	6
TOTAL	30	30	60

TABLA DE CONTINGENCIA CHI CUADRADO PARA LA CAMARA POSTERIOR

	VALOR	gl	Sig.asint (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7.111	3	.068
Razón de verosimilitud	9.4431	3	.024
Asociación lineal por lineal	3.1808	1	.075
N. de casos válidos	60		

TIEMPO ESTIMADO PROMEDIO PARA LA REMISION DEL ESTADO INFLAMATORIO DE LA UVEITIS CON LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS INMUNOSUPRESORES.

TIEMPO DE EVOLUCION EN SEMANAS		
<i>Tabla 12</i>		
	TIEMPO DE EVOLUCION EN SEMANAS	PROMEDIO
TRATAMIENTO		
AZATIOPRINA	82	6.22
PREDNISONA	126	8.40
CICLOFOSEAMIDA	29	7.25

EFFECTOS ADVERSOS

TRATAMIENTO				
<i>Tabla 13</i>				
	AZATIOPRINA	PREDNISONA	CICLOFOSEAMIDA	TOTAL
EFFECTOS				
SI	0	8	0	8
NO	14	7	4	25
TOTAL	14	15	4	33

EFFECTOS ADVERSOS PRESENTES EN EL TRATAMIENTO CON PREDNISONA

Tabla 14

EFFECTOS ADVERSOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
OSTEOPENIA	2	13.3
CATARATAS	1	6.6%
HIPERGLICEMIA	1	6.6%
SX DE CUSHIN	1	6.6%
NEUTROPENIA	3	20%
I.V.U.	2	13.3
HERPES	1	6.6%
RECIDIVAS	2	13.3
TOTAL	13	100%

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO

	VALOR	gl	Sig.asint (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12.672	2	.002
Razón de verosimilitud	15.827	2	.000
Asociación lineal por lineal	2.073	1	.150
N. de casos válidos	33		

TABLA DE CONTINGENCIA

ANALISIS ESTADISTICO CON RESPECTO A LA INFLAMACION DE LA CAMARA ANTERIOR EN PACIENTES TRATADOS CON AZATIOPRINA

Tabla 15	TIEMPO		
CAMARA ANTERIOR	DIA 0	SEMANA 1	TOTAL
0	1	9	10
+	4	5	9
++	5	0	5
+++	4	0	0
++++	0	0	0
TOTAL	14	14	28

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO

	VALOR	gl	Sig.asint (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	15.511	3	.001
Razón de verosimilitud	19.949	3	.000
Asociación lineal por lineal	13.861	1	.000
N. de casos válidos	28		

VALORACION ESTADISTICA EN LA INFLAMACION DE LA CAMARA POSTERIOR EN PACIENTES CON UVEITIS TRATADOS CON AZATIOPRINA

Tabla 16	TIEMPO		
	CAMARA POSTERIOR	DIA 0	SEMANA 1
0	9	10	19
+	2	2	4
++	0	1	1
+++	2	0	2
++++	0	0	0
TOTAL	13	13	26

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO

	VALOR	gl	Sig.asint (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.053	3	.384
Razón de verosimilitud	4.212	3	.240
Asociación lineal por lineal	.752	1	.386
N. de casos válidos	26		

TABLAS DE CONTINGENCIA

ANALISIS DE LA EVOLUCION EN LA INFLAMACION EN LA CAMARA ANTERIOR EN LOS PACIENTES DE UVEITIS AUTOINMUNE TRATADOS CON PREDNISONA

Tabla 17	TIEMPO		
	CAMARA ANTERIOR	DIA 0	SEMANA 1
0	1	9	10
+	1	5	6
++	9	1	10
+++	4	0	4
++++	0	0	0
TOTAL	15	15	26

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO

	VALOR	gl	Sig.asint (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	19.467	3	.000
Razón de verosimilitud	23.179	3	.000
Asociación lineal por lineal	16.441	1	.000
N. de casos válidos	30		

ANALISIS ESTADISTICO DE LA INFLAMACION EN LA CAMARA POSTERIOR EN LOS PACIENTES CON UVEITIS AUTOINMUNE TRATADOS CON PREDNISONA.

Tabla 18	TIEMPO		
	CAMARA POSTERIOR	DIA 0	SEMANA 1
0	5	8	13
+	3	2	5
++	1	3	4
+++	4	0	4
++++	0	0	0
TOTAL	13	13	26

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO

	VALOR	gl	Sig. asint (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.892	3	.117
Razón de verosimilitud	7.492	3	.058
Asociación lineal por lineal	2.3631	1	.124
N. de casos válidos	26		

TABLA DE CONTINGENCIA

ANALISIS ESTADISTICO DE LA INFLAMACION Y LA EVOLUCION EN EL TRATAMIENTO DE LA UVEITIS AUTOINMUNE CON CICLOFOSFAMIDA

Tabla 19	TIEMPO		
	CAMARA ANTERIOR	DIA 0	SEMANA 1
0	0	0	0
+	0	2	2
++	2	2	4
+++	2	0	2
++++	0	0	0
TOTAL	4	4	8

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO

	VALOR	gl	Sig. asint (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.000	2	.135
Razón de verosimilitud	5.545	2	.063
Asociación lineal por lineal	3.500	1	.061
N. de casos válidos	8		

**ANALISIS ESTADISTICO DE LA EVOLUCION DE LA INFLAMACION EN
 PACIENTES CON UVEITIS AUTOINMUNE TRADADOS CON CICLOFOSFAMIDA**

Tabla 20	TIEMPO		
	CAMARA POSTERIOR	DIA 0	SEMANA 1
0	2	2	4
+	1	2	3
++	1	0	1
+++	2	0	2
++++	0	0	0
TOTAL	4	4	8

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO

	VALOR	gl	Sig.asint (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.333	2	.513
Razón de verosimilitud	1.726	2	.422
Asociación lineal por lineal	.226	1	.635
N. de casos válidos	8		

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Al final del estudio se recabaron los resultados y analizándolos determinamos que la población atendida en el Hospital de Especialidades de CMNSXII que padece de Uveitis es del 1 %, como ya se tenía conocimiento, de los cuales determinamos un 20% con etiología autoinmune, de nuestra muestra estudiada el sexo femenino predominó en un 46%, y la patología más frecuentemente identificada fue la de etiología parasitaria (toxoplasmosis).

INFLAMACION OCULAR

Se realizaron las evaluaciones semanales para cada uno de los medicamentos utilizados determinado que los tres (Prednisona, Azatioprina, Ciclofosfamida), son útiles para el tratamiento de la inflamación ocular de tipo inmune, existiendo una diferencia significativa para el control de la inflamación en la cámara anterior (Ver Tabla 10), no así para la inflamación en la cámara posterior (Tabla 11), esto es conocido por estudios realizados anteriormente.

Se han revisado en la literatura mundial la combinación de prednisona con otros medicamentos inmunosupresores, es decir en forma combinada con ciclofosfamida y azatioprina; y en pocos casos se han estudiado en forma independiente de la prednisona, por esto los autores del presente estudio decidimos hacerlo en forma independiente, encontrando que la Prednisona y la azatioprina en forma independiente controlan en forma eficaz y significativa la inflamación en la Cámara anterior, no así la ciclofosfamida.

Para la actividad en la Cámara posterior no fue significativa para los 3 medicamentos.

En cuanto al tiempo de remisión de la actividad inflamatoria existe una diferencia no significativa entre cada uno de ellos (Ver Tabla 12), sin embargo existe una mínima superioridad del Inmunosupresor Azatioprina en la cual la actividad remite 1 y dos semanas más rápido que con respecto a Ciclofosfamida y Prednisona respectivamente.

AGUDEZA VISUAL

En general los tres medicamentos conservaron la agudeza visual, en algunos casos la mejoraron gracias al control de la inflamación, sin embargo esta mejoría no fue significativa (Tabla 5,6,7,8), esto es conocido en la literatura mundial.

En los estudios realizados por Sarking y por Hassan Yasagy al analizar la agudeza visual en los tratamientos con inmunosupresores Prednisona y Azatioprina para el tratamiento de la Enfermedad de Behcet, no mejoró en forma significativa, pero al igual que en nuestro estudio la agudeza visual además se conservó.

EFFECTOS ADVERSOS

En los pacientes tratados con azatioprina y ciclofosfamida no se encontraron en 6 semanas efectos adversos(Ver Tabla13), sin embargo para la prednisona se determinaron 8 casos en los cuales los efectos adversos se presentaron después de la semana 6, y consistieron principalmente por neutropenia e infecciones, principalmente I.V.U.(Ver Tabla 13,14),encontrando una diferencia significativa en comparación con los otros dos medicamentos.

Consideramos que la prednisona es un medicamento útil para el tratamiento de la uveítis sin embargo es conocida su desventaja al ocasionar efectos adversos en tratamientos prolongados así como sus altos índices de recidivas al ser suspendido aun con esquema de reducción, por lo que ya se estudia y se sugiere en la literatura mundial, el uso combinado con ciclofosfamida o azatioprina o incluso estudios reportan el uso de tres inmunosupresores, ya que esto potencializa sus efectos y reduce los tratamientos largos con prednisona disminuyendo los efectos adversos, ya que en el momento oportuno se suspende prednisona y continua el tratamiento con el otro inmunomodulador utilizado.

En el presente estudio se concluyó el tratamiento con prednisona en todos los casos (8)de efectos adversos y se cambió el tratamiento a azatioprina.

RECIDIVAS

Se observó que en un caso al suspender el tratamiento con prednisona el cuadro nuevamente se reactivó a las 3 semanas siendo necesario el cambio a azatioprina.

TIEMPO DE REMISION:

Se observó que en la mayoría de los casos en los tres medicamentos el promedio de remisión del cuadro fue de 7 semanas. (Ver Tabla 12)

Comparativamente se encontró que la azatioprina controla la inflamación más rápido en comparación con prednisona y ciclofosfamida. Siendo para la azatioprina en un promedio de 6.22 semanas, seguida de la ciclofosfamida con un promedio de 7.25 semanas y por último la prednisona con un control en 8.4 semanas.





CONCLUSIONES

Posterior al análisis de los resultados obtenidos, observamos que los tres medicamentos inmunosupresores en forma independiente son efectivos, en comparación a trabajos similares los resultados son muy parecidos, sin embargo a diferencia de otras investigaciones nosotros realizamos un estudio comparativo en grupos con los tres inmunosupresores observando y concluyendo lo siguiente:

- 1.-Fue extremadamente adecuado realizar inmunosupresión temprana con cualquiera de los tres inmunosupresores sin embargo con Azatioprina a dosis de 100 mg/día se logro una mejor y más rápido control, evitando así que la inflamación ocular se complicará, obteniendo una mejoría clínica en menor tiempo promedio de 6.2 semanas con un rango de hasta 6 días en el tiempo menor registrado; así como nulos efectos adversos durante su uso.
- 2.-La inflamación en la cámara anterior se vio disminuida en forma significativa ($p < 0.001$) en el caso de uso de azatioprina y de prednisona ($p=0.000$), no así en la ciclofosfamida ($p=0.135$), la cámara posterior en los tres casos no fue significativo ($p=0.068$) esto debido principalmente a que en algunos casos la valoración de la cámara posterior se encontró afectada desde un inicio debido a procesos inflamatorios encontrando casos severos de desprendimiento de retina o cicatrices paramaculares, en algunos casos fué necesario observarlos por USG, sin embargo se observa que aunque no desapareció totalmente en algunos casos al momento del cohorte, si disminuyó el proceso inflamatorio.
- 3.-La agudeza visual no mejoró significativamente ($p=0.353$) en ninguno de los tres medicamentos sin embargo la agudeza visual en los casos que no mejoró se estabilizó y se conservó.
- 4.-El dolor desapareció en todos los casos con los tres medicamentos.

5.-Los efectos adversos únicamente se presentaron en los pacientes tratados con prednisona de una forma significativa ($p < 0.05$) encontrándose en el 24.2% del total de pacientes tratados con prednisona, siendo los más frecuentes la neutropenia, y las infecciones de vías urinarias. En estos casos el medicamento se suspendió y se utilizó azatioprina con buenos resultados posteriores registrados.

6.-Los principales diagnósticos fueron los parasitarios (toxoplasmosis), por lo que concluimos que es efectivo el uso de inmunosupresión en estos tipos de fenómeno inmunológico establecido es de autoinmunidad, no documentándose enfermedad autoinmune principalmente de colágena o tiroides, por lo que posterior al control de la etiología (Con el medicamento específico para cada caso), la inmunosupresión temprana conduce un control subsecuente espectacular del padecimiento, evitando en los casos detectados oportunamente, secuelas y recidivas.

7.-Por lo anterior concluimos que la azatioprina a dosis de 100 mg por día vía oral y por más de 6 semanas es el medicamento más eficaz, manejando una significativa disminución de la inflamación en menor tiempo, con menores efectos adversos y conservando la agudeza visual.

8.-Consideramos importante el presente estudio como una base para determinar la importancia de los inmunosupresores en el tratamiento de las enfermedades inmunológicas no solo sistémicas como enfermedad autoinmune, sino también los fenómenos inmunes que repercuten a nivel ocular. Estos manejos se pueden dar en conjunto con el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, logrando un adecuado control y seguimiento a través de las revisiones periódicas tanto clínicas como paraclínicas, para determinar en que momento el beneficio es menor que los efectos adversos.

Consideramos adecuado que el presente estudio se deberá continuar para tener una muestra mayor y por ende más significativa.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Smith R.E. Nozik RA ,Uveitis a clinical approach to diagnosis and management. General Principles in uveitis . Baltimore, Wiliams and Wilkins Baltimore 1993, pag 2-32.
- 2.-Patterson Roy. Allergic diseases. diagnosis and management .5taEd.Philadelphia, 1997 pag 1-22 y 36.
- 3.-Nussblatt R.B. et. al. Standarization of vitreal inflamatory activity in intertermedial and posterior uveitis. *Ophthalmology* 1985;90:467.
- 4.-Pepose J. Ocular infection and inmunity. Mostby Los Angeles Missouri.1991.Pag 676-693 y 734-753.
- 5.-Rosensbaum, J.T. Treatment of severe refractory uveitis whit intravenous cyclophosphamide .*Journal Rheumatool* 1994; Enero 21:1.123-5.
- 6.-Belfort. R. Couto Cristobal. Uveitis sinopsis diagnóstica y terapéutica. Ciba Vision *Ophthalmics Latinoamerica* 1997: 1-30 y 40-52.
- 7.-Bertram G. Katzung. Farmacologia Básica y Clínica. Manual Moderno México D.F. 1996. Pag 1055-1057 y 719-737.
- 8.-Hasan Yazigi, M.D. Halit Pazarli,M.D. et. al. A controlled trial of azathioprine in behcet syndrome. *The New England Journal of Medicine* February 1990; 322.281-285.
- 9.-Etienne Bloch M. Nussenblatt, M.D. International uveitis study group recommendations for the evaluation of intraocular inflamatory disease. *Letters to The Journal* 1998;103:2.234-5.
- 10.-Chrisjan Dees, FRCS; Jennifer J. Arnold. Immunosuppressive treatment of choroidal neovascularization associated whit endogenous posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1459-61.
- 11.-Sarkis H.Soukisian,M.D.; Stephen Foster,M.D. Treatment strategies for scleritis and uveitis associated with inflammatory bowel disease.*American Journal Ophthalmology*.1994;118:601-611.
- 12.-Philip L. Hooper, M.D. Triple agent immunosuppression in serpiginous choroiditis. *Ophthalmology* 1991 0;98:944-952.