



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS
DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA “FUNDACIÓN
CONDE DE VALENCIANA”**

**“MANIFESTACIONES OCULARES Y FACTORES DE
RIESGO PARA RECURRENCIA EN PACIENTES CON
GRANULOMATOSIS CON POLIANGEITIS. “**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:
ANA KAREN ESCALONA BRITO

DIRECTOR DE TESIS
DR. MIGUEL PEDROZA SERES



CIUDAD DE MÉXICO

2017



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.

Índice General

Índice General	2
Presentación	
1. Introducción	3
2. Protocolo de Investigación	
2.1 Pregunta de investigación	5
2.2 Justificación	5
2.3 Hipótesis	5
2.4 Objetivos generales	5
2.5 Objetivos específicos	5
2.6 Diseño del estudio	5
3. Materiales y Métodos	6
3.1 Población	7
3.2 Lugar de estudio	7
3.3 Criterios de selección	
3.3.1 Criterios de inclusión	7
3.3.2 Criterios de no inclusión	7
4. Análisis estadístico	
4.1 Variables del estudio	8
4.2 Análisis estadístico	8
5. Resultados	9
6. Conclusiones	11
8.- Apéndices	
1 Aspectos éticos	12
2 Aspectos de bioseguridad	12
3. Financiamiento de la investigación	12
4 Declaración de conflictos de intereses de los investigadores	12
5 Cesión de derechos	13
9.- Bibliografía	14

1. Introducción.

La Granulomatosis con Poliangeitis es una enfermedad inflamatoria sistémica que se caracteriza por producir vasculitis de pequeños y medianos vasos, formación de granulomas y que puede culminar en necrosis si no es tratado a tiempo. Esta entidad puede afectar casi cualquier órgano o sistema. Sin embargo, tiene predilección por el tracto respiratorio superior e inferior y los riñones.^{1,2}

System Involvement	Examples
Upper respiratory and ear	Epistaxis Sinonasal dryness, crusts, obstruction Sinonasal destruction Saddle nose deformity Subglottic stenosis Hearing loss, tinnitus, vertigo
Lower respiratory	Parenchymal nodules Endobronchial lesions Pulmonary infiltrates and hemorrhage Pulmonary embolism
Renal	Crescentic glomerulonephritis Renal mass lesions
Musculoskeletal	Myalgias Arthralgias Arthritis
Eyes	Orbital pseudotumor Orbital retraction Conjunctivitis Episcleritis Scleritis Uveitis Retinitis Dacroadenitis, dacryocystitis, naso-lacrimal obstruction
Skin	Purpura Ulcerations Nodules Nail bed and digital infarction
Neurological	Cranial nerve abnormalities CNS mass lesion affects Sensory neuropathy Mononeuritis multiplex Pachymeningitis
Heart	Conduction abnormalities Pericarditis Myocarditis Cor pulmonale

Tabla 1 Survey of Ophthalmology, 2010-09-01, Volume 55, Issue 5, Pages 429-444

La enfermedad renal ocurre en cerca de 80% de los pacientes pero solo el 20% tiene datos de glomerulonefritis activa a presentarse a consulta. Sin embargo, si se deja sin tratamiento, la afección renal es la de mayor mortalidad asociada con esta enfermedad, suele ser asintomática hasta que la falla renal se desarrolla. La supervivencia asociada a la forma sistémica es de 50% a 5 meses en los paciente no tratados, con una mortalidad del 82% en el primer año, además se reporta una recurrencia en el 50% de los pacientes a 5 años aun en tratamiento. ^{1,3,6}

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos están presentes en 70-90% de los pacientes y son un apoyo esencial para el diagnóstico de los mismos. De éstos, los C ANCAS tienen una sensibilidad del 91% y una especificidad del 99%; mientras que los pANCAS tienen una sensibilidad del 10-12% y debemos recordar que no solamente nos ayudan a dar con el diagnóstico de esta vasculitis, si no que ayudan a vigilar el seguimiento y la respuesta al tratamiento. ^{4,5,6}

En la Granulomatosis con Poliangeitis la variedad de presentación sistémica es la mas frecuente y existe la forma locorregional que involucra tracto respiratorio y orbitario u ocular, sin embargo esta descrito por una forma altamente limitada en cual solo existe compromiso ocular u orbitario. ^{7,8}

El involucro ocular de esta enfermedad es una causa importante de morbilidad; esta ocurre como el resultado de la contigüidad o como una vasculitis focal en 50-60% de los pacientes. Prácticamente cualquier estructura ocular puede estar involucrada, El espectro clínico es amplio, comprende desde afección de nervio óptico y retina hasta enfermedad orbitaria. Algunos autores reportan a la enfermedad orbitaria como la manifestación mas común sobre todo en pacientes pediátricos, otros reportan a la escleritis como la mas frecuente. ^{7,8} La escleritis ha asociado como un factor de riesgo para recurrencia de la activación sistémica sin embargo no existe bibliografía específica de la recurrencia ocular en la variedad altamente limitada, es por eso que decidimos buscar los factores de riesgo que pudieran estar asociados a recurrencia ocular.

2. Protocolo de Investigación.

2. 1 Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las manifestaciones oculares y que factores de riesgo están asociados a la recurrencia de estas manifestaciones en pacientes con Granulomatosis con Poliangeitis?

2.2 Justificación.

La Granulomatosis con Poliangeitis es una enfermedad potencialmente letal que puede tener involucro ocular, estas manifestaciones oculares son relativamente frecuentes y actualmente no se conoce ni hay estudios sobre los posibles factores de riesgo para que un paciente tenga una recaída ocular.

2.3 Hipótesis

La escleritis necrotizante es la manifestación que más se asocia con recurrencia.

2.4 Objetivo General

Conocer los factores de riesgo que están asociados a la recurrencia de las manifestaciones oculares en pacientes con Granulomatosis con Poliangeitis.

2.5 Objetivos específicos

- 1.- Analizar datos obtenidos de sujetos diagnosticados de Granulomatosis con Poliangeitis en un periodo de 10 años.
- 2.- Conocer las manifestaciones oculares más frecuentes en estos pacientes.
- 3.- Conocer que factores de riesgo se asocian a la recurrencia de las manifestaciones oculares en pacientes con Granulomatosis con Poliangeitis.

2.6 Diseño del estudio

- Retrospectivo, transversal y analítico.

3. Material y métodos.

Se revisaron los expedientes médicos electrónicos de los pacientes con diagnóstico de Granulomatosis con Poliangeitis de Enero del 2005 a Diciembre del 2015 en el Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana” Ciudad de México.

El diagnóstico se basó en la presencia de datos clínicos sugestivos de Granulomatosis con Poliangeitis y se confirmó mediante positividad para anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos en el 100% de los pacientes, algunos de los pacientes se les realizó biopsia que confirmó el diagnóstico, la cuál fue solicitada por el reumatólogo tratante.

Signos clínicos

Uveítis Anterior	1.- Granulomatosa 2.- No granulomatosa
------------------	---

Escleritis	1.- Nodular 2.- Difusa 3.- Necrotizante
------------	---

Panuveítis y uveítis posterior	
--------------------------------	--

Retinitis y vasculitis de retina	1.- Focal 2.- Difusa
----------------------------------	-------------------------

Neuropatía óptica	
-------------------	--

Enfermedad inflamatoria de la órbita	
--------------------------------------	--

Queratitis ulcerativa periférica	
----------------------------------	--

Se recabaron y analizaron los datos demográficos obtenidos, los hallazgos clínicos, tratamiento y complicaciones.

3.1 Población:

Pacientes que acudan al servicio de enfermedades inflamatorias oculares y que sean diagnosticados con Granulomatosis con Poliangeitis confirmada por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (pANCA y cANCA) y/o biopsia.

3.2 Lugar de estudio:

Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana” I.A.P.

3.3 Criterios de selección

3.4.1 Criterios de inclusión:

- 1.- Se incluyeron a todos los pacientes diagnosticados con Granulomatosis con Poliangeitis que no tuvieran evidencia clínica de otras posibles etiologías.
- 2.- Pacientes que cuenten con historial clínico completo.
- 3.- Pacientes con un periodo de seguimiento mínimo de 1 año en el Instituto.
- 4.- Pacientes con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo positivos.

3.4.2 Criterios de exclusión:

- 1.- Evidencia clínica de otras posibles etiologías que pudiesen sesgar los resultados.
- 2.- Positividad a anticuerpos específicos para otras enfermedades que pudieran causar sesgo.

4. Análisis Estadístico.

4.1 Variables de estudio

- Sexo
- Edad (años cumplidos al diagnóstico)
- Manifestación ocular inicial
- Agudeza visual
- Ojo afectado.
- Complicaciones
- Medicación tópica.
- Medicación sistémica.
- Presión intraocular.
- Tiempo de seguimiento.
- Recaídas.

4.2 Análisis estadístico

Se realizó el vaciado de los datos en una hoja de cálculo y por medio del software IBM SPSS. Se realizó un análisis univariado utilizando una prueba exacta de Fisher buscando la relación de factores como edad, manifestaciones oculares y sistémicas con el número de recaídas. Se definió recurrencia o recaída como: Episodio o episodios de inflamación ocular separados por periodos de inactividad.

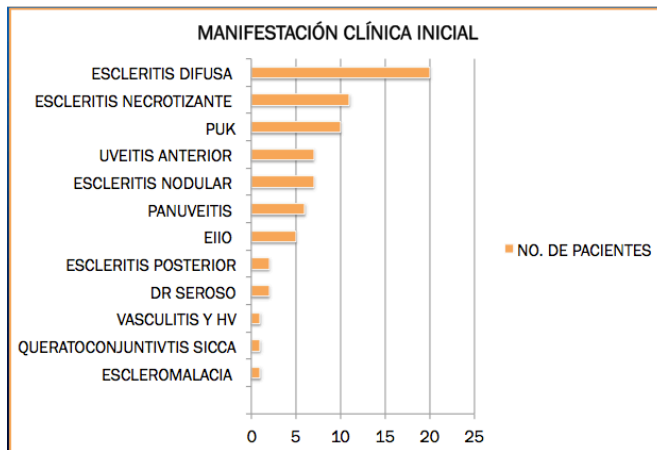
A través de regresión logística, se estimó la probabilidad de recaída asociada con manifestaciones oculares específicas, ajustándose a la edad de inicio y sexo.

5. Resultados.

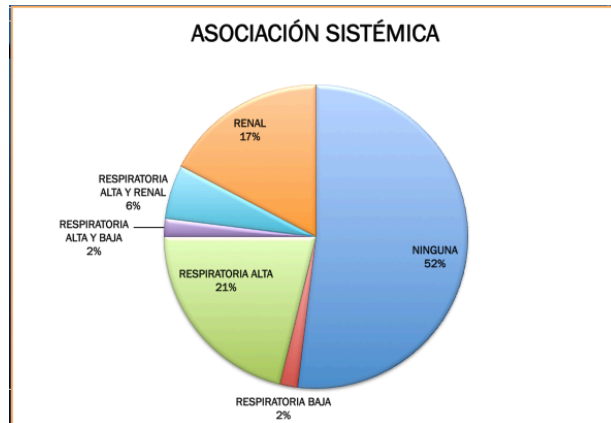
Durante un periodo de seguimiento a 10 años, se revisaron a 205 expedientes de pacientes con presunto diagnóstico de Granulomatosis con Poliangeitis, de los cuales solo 52 pacientes cumplieron los criterios para incluirlos en el estudio con un total de 104 ojos. Con una distribución igual para ambos sexos. La edad media para los hombres fue de 50 años y 55,5 años para las mujeres. El tiempo promedio de seguimiento fue de 3,15 años.

Las causas infecciosas se descartaron en el 100% de los pacientes, de igual manera el 100% de los incluidos en el estudio fueron C-ANCAS positivos. Tres de los pacientes obtuvieron biopsias renales positivas y todos recibieron manejo y seguimiento conjunto con reumatología.

La manifestación inicial más frecuente fue la escleritis en el 69% los pacientes; de los cuales la escleritis difusa estuvo presente en el 38%, la escleritis necrotizante en el 21% y la escleritis nodular en el 13%; Seguido de otras manifestaciones como queratitis ulcerativa periférica y uveítis anterior.



En cuanto a la asociación sistémica, el 52% de los pacientes solo presentaron afección ocular durante todo su seguimiento; del 48% restante, la asociación sistémica más frecuente fue el involucro del tracto respiratorio afectando al 21% seguido de la enfermedad renal en el 17%.



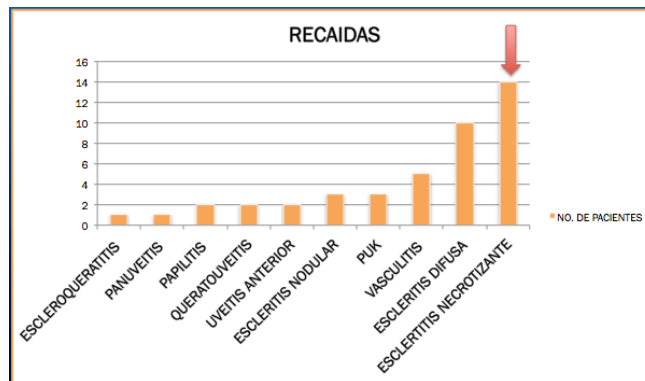
El 23% de los pacientes estaban previamente diagnosticados y en el 76% se realizó el diagnóstico por que la afectación ocular fue el primer síntoma de la enfermedad.

El 100% se trato con terapia inmunosupresora vigilada por un reumatólogo.

La complicación que mas se presento durante el seguimiento fue la incidencia de catarata seguida de glaucoma.

La agudeza visual a lo largo del seguimiento presento mejoría en el 35%, el 29% empeoro y el 34% de los pacientes no presentaron cambios visuales.

El 61% de los pacientes presentaron al menos una recaída durante el seguimiento y la presentación de reactivación mas frecuente fue escleritis necrotizante.



En cuanto al análisis estadístico, se relacionaron la edad, las manifestaciones oculares mas significativas por frecuencia y las sistémicas con la presencia de recaída.

Encontramos una relación positiva entre la presencia de escleritis como presentación inicial y un aumento en la tasa de recurrencia.

	Sin recaídas N (%)	Con recaídas N (%)	Total N (%)	P (<0.05)
	20(38.46%)	32(61.54%)	52	
Edad				
<45 años	7 (13.46)	5 (9.61)	12 (23.07)	
>45 años	13 (25)	27 (51.92)	40 (76.92)	0.175
MANIFESTACIONES OCULARES				
Enfermedad Orbitaria	4 (7.69)	1 (1.92)	5 (9.61)	0.066
PUK	2(3.84)	8(15.38)	10 (19.23)	0.283
Escleritis	10 (19.23)	28 (53.84)	38 (73.07)	0.024
MANIFESTACIONES SISTÉMICAS				
Tracto Respiratorio	6 (11.53)	9 (17.30)	15 (28.84)	1.000
Renal	4 (7.68)	8 (15.38)	12 (23.07)	0.747

Podemos ver también en la tabla que aunque la presencia de enfermedad orbitaria no mostró una asociación significativa, tiende a la significancia estadística.

No se encontraron otras asociaciones relacionadas con la probabilidad de recaída.

Por medio de un análisis multivariado con una regresión logística, se estimó la probabilidad de recaída asociada con escleritis en cualquiera de sus presentaciones.

Esto refleja un valor de 4.5, lo cual se traduce que aquellos pacientes con cualquier tipo de escleritis tenían 4,5 veces la probabilidad de recaída, comparado con otras manifestaciones.

	Odds Ratio (95% Conf. Interval)	P <0.05
EDAD	3.14 (.7351 - 13.4775)	0.122
ESCLERITIS	4.56 (.2240 – 16.9923)	0.024

6. Conclusiones.

Las manifestaciones oculares permitieron hacer el diagnóstico de la enfermedad en 76% de los pacientes.

Escleritis fue la manifestación ocular más común y su presencia tiene significancia estadística para presentar una recaída comparada con otras manifestaciones.

Más del 50% de los pacientes no mostraron involucro sistémico, este hallazgo apoya la existencia de un tipo altamente limitado, que sólo desarrolla manifestaciones oculares con positividad de anticuerpos.

Los síntomas oculares nos pueden orientar al diagnóstico de Granulomatosis y Poliangeitis inclusive en la ausencia de involucro sistémico.

Es importante que el oftalmólogo tenga en consideración esta patología dentro de las etiologías inflamatorias, ya que podría ser el primer contacto de un paciente con una enfermedad que es potencialmente letal.

7. Apéndices.

1. Aspectos éticos

Éste estudio no requiere la utilización de consentimientos informados.

Los datos utilizados en este estudio son con fines 100% estadísticos, ninguna identidad de los pacientes fue relevada.

2.- Aspectos de bioseguridad

En éste estudio no hay manejo de sangre, secreciones, tejidos o líquidos corporales.

3.- Financiamiento de la investigación

No requiere de financiamiento.

4.- Declaración de conflicto de intereses de los investigadores

No existe ningún interés de tipo económico que propicie el diseño y puesta en marcha de esta investigación.

5.- Cesión de derechos

CESIÓN DE DERECHOS

En la ciudad de México D. F., el día 28 del mes de febrero del año 2017 , el (la) que suscribe Dr. (a) Ana Karen Escalona Brito , alumno (a) del Programa de (Oftalmología o Alta Especialidad del Posgrado) de la Facultad de Medicina, sede académica Instituto Fundación de Asistencia Privada “Conde de Valenciana” I.A.P, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del (de la) Dr. (a) Miguel Pedroza Seres y cede los derechos del trabajo intitulado **“Manifestaciones oculares y factores de riesgo para recurrencia en pacientes con Granulomatosis con Poliangeitis”**, a la Universidad Nacional Autónoma de México para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben de reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del director del trabajo bajo reserva de contravenir tácitamente a la ley Federal de derechos y protección del autor. El permiso puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección electrónica mpedrozaseres@gmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y cita la fuente del mismo.

Dra. Ana Karen Escalona Brito

Oftalmología. Instituto Fundación de Asistencia Privada “Conde de Valenciana” I.A.P.

Dr. Miguel Pedroza Seres.

Tutor de Tesis. Departamento de Enfermedades Inflamatorias Oculares. Instituto Fundación de Asistencia Privada “Conde de Valenciana” I.A.P.

8. Bibliografía

1. Fauci A, Haynes BF, Katz P, et al: Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: pp. 76-85
2. Mangouritsas G, and Ulbig M: Cotton-wool spots as the initial ocular manifestation in Wegener's granulomatosis. *German J Ophthalmol* 1994; 3: pp. 68-70
3. Vandergheynst F., Van Gansbeke D., and Cogan E.: Wegener's granulomatosis masquerading as a renal cancer: a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: pp. 584-586
4. Soukasian S, Foster CS, Niles JL, et al: Diagnostic value of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in scleritis associated with Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology* 1992; 99: pp. 125-132
5. Nolle B, Specks U, Ludemann J, et al: *Ann Intern Med* 1989; 111: pp. 28-40
6. Cohen Tervaert J, van der Woude FJ, Fauci AS, et al: Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989; 149: pp. 2461-2465
7. Wegener's granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. Harper SL, Letko E, et. al. *J Rheumatol.* 2001;28(5):1025.
8. *The Sclera*, C. Stephen Foster, Maite Sainz, 2nd edition, 2012. 212-216.